

ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (I)

Dr. Adrian Roșca

Conform definiției dicționarului *Merriam-Webster* reprezintă nivelul de echilibru care se stabilește între activitatea donatorilor de H^+ și acceptorilor de H^+ aparținând sistemelor tampon sanguine, având ca și consecință menținerea în condiții normale a pH-ului sangelui arterial în intervalul 7.35-7.45.

Conform teoriei *Brønsted & Lowry* de la începutul secolului trecut, *acizii* reprezintă substanțele care cedează protoni (H^+), scăzând pH-ul și acidifiind mediul în care se găsesc, iar *bazele* reprezintă substanțele capabile de a accepta protoni, crescând pH-ul și deci alcalinizând și mediul respectiv.

Conform teoriei *Sørensen* tot de la începutul secolului trecut, *pH-ul* unui mediu reprezintă „potențial hidrogenic” („puterea hidrogenului”) sau „activitatea protonilor”, dependentă de concentrația „ H^+ ” din acel mediu ($pH = -\log_{10} [H^+]$).

Constanta de disociere (K) a unei substanțe reprezintă raportul dintre anionii și cationii rezultați în urma procesului de disociere și substanța de proveniență (nedisociată).

O substanță *acidă* (AH) prin disociere furnizează H^+ (proton) și A^- (anion, sau *bază* conjugată a acidului). A^- este o *bază* deoarece poate accepta H^+ și reface substanța acidă de proveniență ($AH \rightleftharpoons H^+ + A^-$).

Acizii puternici (HCl, H_2SO_4) disociază intens (până la 100%), acizii slabi (acid lactic, H_2CO_3) disociază puțin. Apa disociază foarte puțin, este practic neutră și are caracter amfoter (în mediu bazic se comportă ca acid, iar în mediu acid se comportă ca o bază).

Conform *ecuației Henderson*: $[H^+] = K \cdot [AH] / [A^-]$ (1)

pH-ul reprezintă așa cum s-a arătat „activitatea protonilor” și se scrie ca logaritmul negativ al concentrației molare a protonilor $[H^+]$:

$$pH = -\log [H^+] = \log (1/[H^+]) \quad (2)$$

Coroborând cele două ecuații (1 și 2), se obține *ecuația Henderson-Hasselbalch*:

$$pH = pK + \log ([A^-] / [AH]) = pK + \log ([BAZĂ]/[ACID])$$

pK - logaritmul constantei de disociere (= const)

In vitro, la t° standard ($25^\circ C$), pentru apă distilată: $[H^+] = [HO^-] = 10^{-7}$ mol/l \Rightarrow $pH = -\log 10^{-7} \Rightarrow pH = 7$ (neutră).

In vivo, datorită t° mai mari ($37^\circ C$), dar și datorită prezenței solvitilor, apă ionizează mai mult, astfel $[H^+] = 10^{-6.8}$ mol/l \Rightarrow $pH = 6.8$, valoare aprox. similară cu cea a pH-ului intracelular (organismul prezerva neutralitatea intracelulară).

pH-ul plasmatic este ușor alcalin, fiind adaptat agresiunii predominente acide la care este expus constant organismul (prin aport exogen - alimentar sau producție endogenă - metabolică). pH-ul altor lichide biologice - variabil (salivar 5-7.8, suc gastric 0.7-6, bila 6-8, LCR \approx 7.3, urinar 4.4-8.2 etc).

pH-ul plasmatic poate varia între 7.35-7.45, cu cel mult 0.1 unități între cele două valori extreme ale intervalului de normalitate, aceasta ilustrând că este un parametru al homeostaziei mediului intern strict controlat.

Termenii de „acidemie”, „alcalemie” se referă la *variația pH-ului* sanguin. Unii dintre clinicieni restrâng această variație la intervalul valorilor normale, alții o extind și în afara domeniului valorilor fiziologice. Termenii de „acidoză” sau „alcaloză” fac referire însă la *procesul sau condiția patologică care a condus* la modificările de pH, deci țintesc *cauza* „acidemiei” sau „alcalemiei”. În practică, de multe ori cei doi termeni sunt superpozabili. Există însă o situație particulară, în care diferențierea devine relevantă și necesară, atunci când cele două dezechilibre AB („acidoză” și „alcaloză”) coexistă. În această situație pH-ul poate reveni în limite normale (stare de izohidrie),

poate fi scazut (acidemie), sau crescut (alcalemie), in functie de magnitudinea celor doua procese opozante simultane (acidoza, respectiv alcaloza).

Dezechilibrul acido-bazic poate atinge uneori cote dramatice. Se considera ca variatia pH-lui intre 6.8 si 7.8 (cu aproximatie) inca este compatibila cu supravietuirea. Daca insa injuria acida/alcalina persista si pH-ul depaseste aceste limite, atunci cu mare probabilitate anomalia AB va conduce la un deznodamant nefavorabil (coma si ulterior exitus).

Variatii fiziologice ale pH-lui plasmatic

- Ritmul circadian: CO_2 acumulat pe timpul noptii (datorita hipoventilatiei) se hidrateaza si formeaza H_2CO_3 , care disociaza $\Rightarrow \uparrow[\text{H}^+] \Rightarrow \downarrow\text{pH}$;
- Vârsta: la nou-nascuti si copii predomina procesele anabolice $\Rightarrow \uparrow\text{pH}$; la varstnici predomina procesele catabolice $\Rightarrow \downarrow\text{pH}$;
- Fazele digestiei: digestia gastrica - eliberarea H^+ in stomac $\Rightarrow \uparrow\text{pH}$ sanguin; digestia intestinala - eliber. HCO_3^- in lumenul intestinal $\Rightarrow \downarrow\text{pH}$ sanguin; in ansamblu \Rightarrow izohidrie;
- Altitudinea: $\downarrow\text{O}_2$ (hipoxie) \Rightarrow Hiperventilatie $\Rightarrow \uparrow$ pierderile pulmonare de $\text{CO}_2 \Rightarrow \downarrow\text{CO}_2$ plasmatic si deci $\downarrow[\text{H}^+] \Rightarrow \uparrow\text{pH}$;
- Variatii termice: $\uparrow t^\circ \Rightarrow \downarrow\text{pH}$ si invers.

Tipuri, surse si cai de eliminare ale acizilor si bazelor

Acizii volatili se refera in speță la acidul carbonic, care se afla in echilibru permanent cu dioxidul de carbon dizolvat (in cantitati mici, acetona poate fi considerata de asemenea un acid volatil). Provin din dieta si oxidarea metab. a carbohidratilor, grasimilor, a-acizilor si sunt indepartati prin ventilatie (reprezinta calea majoră a eliminarii rapide a aciditatii carbonice plasmatice).

Acizii ficși (non volatili) provin de asemenea din dieta si metabolism (proteic: aminoacizi, fosforic, sulfuric; glucidic: acid piruvic, succinic, lactic; lipidic: acizi grasi, cetoacizi - acetona atunci cand este prezenta in cantitati mari, acidul acetoacetic, acidul beta-hidroxi-butiric etc). Sunt indepartati majoritar prin excretie renala (aprox. 70 mEq/zi, sau 70 mmol/zi).

Principala baza (fixa) din organism este bicarbonatul, adus prin dieta, sau produs in urma proceselor metabolice (ex. oxidarea a-acizilor organici - aspartat, glutamat, sau oxidarea anionilor organici - lactat, acetat etc). Bicarbonatul plasmatic nu este eliminat ca atare prin ventilatie (intrucat nu este o baza volatila), dar prin reactia lui cu sistemele tampon nonbicarbonice, se poate genera o baza mai slaba si CO_2 , care va fi indepartat la nivel pulmonar. Se admite ca nivelul bicarbonatul plasmatic este practic controlat la nivel renal, fiind economisit (in acidoze), sau eliminat atunci cand este in exces (in alcaloze).

Sisteme majore de aparare impotriva agresiunii acido-bazice

1. Sistemele tampon (ST) (chimice) - sunt substante care consuma sau genereaza reversibil $[\text{H}^+]$ si reprezinta prima linie de actiune in confruntarea cu agresiunea acida sau bazica. Intervin practic instantaneu (secunde sau fractiuni de secunda). Sunt clasificate in ST sanguine (plasmatice si eritrocitare), interstitiale (include si ST al limfei) si intracelulare. ST intracelular reprezinta o exceptie privind timpul de interventie in agresiunea AB, manifestand o latentă in a atinge eficienta maxima (ore).

2. Aparatul respirator - reprezinta a doua linie de actiune (necesita un interval de timp mai mare pentru a combate anomaliiile AB - minute, dar poate face fata unui dezechilibru AB mai amplu, comparativ cu ST chimice).

3. Rinichiul - reprezinta a treia linie de lupta impotriva agresiunii AB, cu cea mai mare eficienta, dar si cea mai mare latentă (ore-zile).

Diverse alte organe si sisteme sunt implicate de asemenea, in paralel in controlul EAB (sistemul muscular, sistemul osos, tractul gastrointestinal, ficatul, pancreasul, pielea etc). La nivel celular mecanismul de „transmineralizare” joaca un rol deosebit de important in ajustarea pH-lui de

la nivel extracelular. Toate aceste cai suplimentare de control al EAB enumerate mai sus vor fi discutate in detaliu intr-un capitol urmat.

ST acido-bazice (chimice) reprezinta cupluri de substante formate dintr-un acid slab si sarea lui cu o baza puternica (puternic disociabila) si care se opun variatiilor pH-lui (un ex. de ST este cel al „bicarbonatilor”: $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$).

Beneficiile ST chimice: 1. intervin prompt; 2. schimba un acid tare cu unul mai slab (sau o bază tare cu una mai slabă) = efectul de „tamponare” => variatiile inițiale de pH sunt minimizezate.

Dezavantajele ST chimice: 1. nu previn modificarile pH-lui, doar le minimizeaza, altfel nu ar mai exista dezechilibre AB manifeste; 2. nu indeparteaza excesul de H^+ din organism, ci doar il fixeaza tranzitor si atenuaza astfel injuria acida (la fel pentru excesul de HCO_3^-); 3. se „consume” in reactiile de tamponare (\downarrow concentratia unuia dintre membrii perechii ST si \uparrow conc. celuilalt membru al ST).

Luand ca exemplu interactiunea ST plasmatic al bicarbonatilor cu un acid mai puternic decat acidul carbonic (acidul lactic), reactia de „tamponare” va consuma componenta bazica a ST - bicarbonatul si va conduce la formarea lactatului de sodiu si a acidului carbonic. In mod normal lactatul este in mod majoritar metabolizat la nivel hepatic (70%), puțin (25%) in tesaturile bogate in mitocondrii (cardiomiocite, celula tubulara renala etc), iar restul 5% din cantitatea totala este excretat la nivel renal. Acidul carbonic care se formeaza este un acid mai slab decat acidul lactic, pH-ul final al solutiei devine mai puțin acid, atingandu-se astfel scopul reactiei de „tamponare”. H_2CO_3 in continuare se va deshidrata, furnizand CO_2 , care va fi eliminat pulmonar (prin hiperventilatie). Prin urmare, consecutiv procesului de „tamponare” concentratia unui component al ST va creste tranzitor (H_2CO_3), iar concentratia celuilalt component va scadea proportional (NaHCO_3). Asa cum s-a aratat anterior concentratia acidului carbonic ($[\text{H}_2\text{CO}_3]$) poate fi readusa la normal prin eliminarea pulmonara a excesului de CO_2 , in timp ce $[\text{NaHCO}_3]$ se va normaliza prin economisirea HCO_3^- la nivel renal. In final, prin cele doua mecanisme ST se reface complet.

In mod invers, atunci cand ST plasmatic al bicarbonatilor se confrunta cu o agresiune alcalina, spre ex. NaOH (o baza mai puternica decat bicarbonatul), atunci se va consuma componenta acida a ST (H_2CO_3). Din reactia de „tamponare” va rezulta o baza mai slaba ($\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$) si apa (neutra), iar pH-ul solutiei va deveni mai puțin alcalin. Excesul de HCO_3^- produs in reactie va fi eliminat la nivel renal, in timp ce deficitul de H_2CO_3 va fi corectat prin scaderea elimin. CO_2 la nivel pulmonar (hipoventilatie). Astfel, in final concentratiile ambelor componente ale ST revin la normal.

Clasificare ST chimice in functie de eficienta include urmatoarele criterii:

1. „pK-ul” ST: cu cat pK-ul ST este mai apropiat de pH-ul mediului, cu atat \uparrow eficacitatea ST;
2. Valoarea cantitativa a ST: cu cat ST are o concentratie mai \uparrow , cu atat este mai eficient;
3. Valoarea raportului concentratiilor celor doi membri ai cuplului ST (bază/acid): cu cat este mai apropiat de valoarea 1, cu atat \uparrow eficacitatea ST;
4. Masa moleculara: cu cat este mai \uparrow , cu atat \uparrow puterea ST.

Clasificare ST chimice in functie de distributia lor in organism include urmatoarele categorii:

- A. Sanguine
 - a. Plasmatic
 - b. Eritrocitare
- B. Interstitiale
- C. Intracelulare

Categoriile A. si B. pot fi compuse intr-una singura - *ST Extracelular*, care insa include si *ST urinar*.

A. ST Sanguine

- a. ST Plasmatic cuprind: 1. ST al Bicarbonatilor
- 2. ST al Fosfatilor

3. ST al Proteinelor

1. ST al Bicarbonatilor plasmatici ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$) este cel mai important ST plasmatic (extracelular). Asigura aproximativ 35% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral si mai mult de 75% din cea a plasmei, pentru acizi noncarbonici. Are cea mai mare concentratie plasmatica (25 mEq/l), o masa moleculara mare, $\text{pK} = 6.1$, iar valoarea raportului baza/acid = 20/1.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{Baza/Acid}), \text{pH} = 6.1 + \log (20/1) = 6.1 + 1.3 = 7.40 \text{ (neutru)}$$

Dioxidul de carbon dizolvat in plasma prin hidratare genereaza acidul carbonic (reactie reversibila), iar acesta la randul lui disociaza in proton si anionul bicarbonic (reactie reversibila). Gradul de disociere al acidului carbonic (acid slab) este considerabil mai mic decat al acizilor tari (ex. acid clorhidric).

Cea mai mare calitate a ST al „bicarbonatilor” comparativ cu alte ST „noncarbonice”, este faptul ca este un *ST deschis* - ambele componente ale acestuia (CO_2 sau HCO_3^-) pot fi indepartate din organism, atunci cand sunt in exces. Asa cum s-a aratat anterior, concentratia CO_2 plasmatic (strans legata de cea a H_2CO_3) este controlata de nivelul ventilatiei pulmonare, iar concentratia plasmatica a HCO_3^- prin gradul de economisire / eliminare la nivel renal.

2. ST al Fosfatilor plasmatici ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) are o importanta redusa, datorita concentratiei plasmatice f. mici (2mEq/l). Are un $\text{pK} = 6.8$, ceea ce face ca acest ST sa fie mai eficace din acest punct de vedere decat ST al bicarbonatilor (este mai apropiat de valoarea pH-lui plasmatic). Valoarea *pK-lui* confera importanta ST al fosfatilor la nivel intracelular (unde pH-ul are aproape aceeasi valoare), sau in urina, al carei pH este mai acid decat cel plasmatic.

3. ST al Proteinelor plasmatice (Proteină · H^+ + Proteinat de Na) are o importanta redusa (7% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral; 10% din cea a plasmei). Proteinele au un caracter amfoter, adica in mediu acid se comporta ca baze, iar in mediu alcalin ca acizi. Albumina este principala proteina plasmatica care disociaza. Concentratia plasmatica a acestui ST este redusa (16 mEq/l), *pK-ul* este variabil (in medie 7.5 datorita contributiei majore a histidinei), valoarea raportului „baza/acid” = 1/1.

A. ST Sanguine

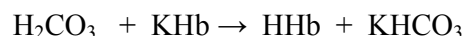
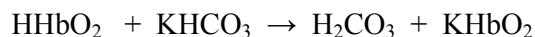
- b. ST Eritrocitare includ:
1. ST al Bicarbonatilor;
 2. ST al Fosfatilor;
 3. ST al Hemoglobinei.

1. ST al Bicarbonatilor eritrocitari ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHCO}_3$) reprezinta aproximativ 18% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral. Acest ST are o concentratie eritrocitara de 15 mEq/l si are un rol important in tamponarea dezechilibrelor AB metabolice (exces de acizi noncarbonici).

2. ST al Fosfatilor eritrocitari ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$) are o concentratie si o importanta redusa comparativ cu ST al hemoglobinei sau al bicarbonatilor eritrocitari.

3. ST al Hemoglobinei [$\text{HHb} + \text{KHb}$ (1) si $\text{HHbO}_2 + \text{KHbO}_2$ (2)] reprezinta principalul ST nonbicarbonic al sangelui (aproximativ 35% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral). Datorita difuziunii rapide a CO_2 prin membrana eritrocitara, acest ST are un rol important in „tamponarea” aciditatii extracelulare. Primul ST (1) are un $\text{pK} = 7.4$ si un rol mai important la nivelul capilarului sistemic, al doilea (2) are un $\text{pK} = 6.5$ si un rol mai important la nivelul capilarului pulmonar - participand la *fenomenul de membrana Hamburger*, respectiv *fenomenul de membrana Hamburger „inversat”*. ST al hemoglobinei are o concentratie 25-27 mEq/l, o masa moleculara mare si este de 10 ori mai activ decat ST al proteinelor plasmatice (extraeritrocitare).

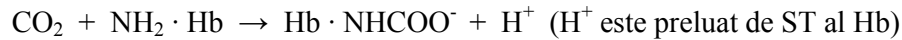
Urmatoarele constituie modele de tamponare implicand cele 2 ST ale Hemoglobinei:



Efectul modificării pH-ului și presiunii parțiale a CO₂ în sânge (PCO₂) asupra afinității Hb pentru O₂

- ↑[H⁺] în sânge => protonarea reziduurilor histidinice și grupărilor N-terminale ale Hb => ↑proportia punctilor saline => tensionarea, stabilizarea Hb (deoxiHb, Hb redusă) cu modificarea conformației tetramerice a Hb => ↓afinității Hb pentru O₂ => ↑cantității de O₂ disponibil pentru țesuturile sistemice care îl reclamă.

- ↑PCO₂ în sânge => fixare semnificativă doar pe cele 4 grupări "amino" terminale ale lanțurilor globinice, sau pe reziduurile de valină => formarea carbaminHb => ↑și mai mult proporția punctilor saline => ↓afinității Hb pentru O₂ => ↑cantității de O₂ disponibil pentru țesuturi.



Efectul Bohr

- *capilar sistemic*: ↑PCO₂ și/sau ↓pH-ului în sânge => ↑tendința de formare a Hb·CO₂, a punctilor saline și de tamponare a H⁺ de către ST al Hb (→ deoxi-Hb) => ↓afinitatea Hb pentru O₂, ↓continutului în O₂ al sângelui;
- *capilar pulmonar*: ↓PCO₂ și/sau ↑pH-ului în sânge => ↓tamponarea Hb și procesul de formare a carbamatilor și punctilor saline (→ oxi-Hb) => ↑afinitatea Hb pentru O₂, ↑continutul în O₂ al sângelui.

Deviația curbei de disociere a oxi-Hb: ↑PCO₂ la pH constant, normal (hipercapnia izohidrică), sau ↓pH la PCO₂ constant, normal (acidoză metabolică) => deviația la dreapta a curbei.

Efectul Haldane

- *capilar pulmonar*: ↑presiunii parțiale a O₂ în sânge (PO₂) => ↑afinitatea și legarea O₂ de Hb (→ oxi-Hb) => ↑eliberării H⁺ de către Hb, ↓tendința de a forma Hb·CO₂ => ↑concentrația eritrocitară a CO₂, care va trece apoi din sânge → alveole => ↓continutul în CO₂ al sângelui;
- *capilar sistemic*: ↓PO₂ din sânge (↓afinitatea Hb pentru O₂, ↑eliberarea acestuia cu formarea deoxi-Hb, dar ↑și preluarea lui continuă de către țesuturile avidă de O₂) → prin mecanisme inverse decât cele de mai sus => ↑continutul în CO₂ al sângelui.

Deviația „curbei de disociere” a CO₂: punctul „ \bar{v} ” corespunde unei PO₂ = 40 mmHg (saturatia în O₂ = S.O₂ = 75%) și PCO₂ = 46 mmHg în sângele venos; punctul „ \bar{a} ” corespunde unei PO₂ = 95-100 mmHg (S.O₂ = 97.5%) și PCO₂ = 40 mmHg în sângele arterial. La nivelul *capilarului pulmonar* prin „arterializarea” sângelui (treccrea din punctul „ \bar{v} ” în punctul „ \bar{a} ”), ↑PO₂ în sânge determină ↓PCO₂ și ↓continutul total în CO₂ al sângelui; invers, la nivelul *capilarului sistemic*, prin diminuarea cantității de O₂ din sânge (treccrea din punctul „ \bar{a} ” în punctul „ \bar{v} ”), ↓PO₂ conduce la ↑PCO₂ și ↑continutul total în CO₂ al sângelui.

Cele 2 efecte (*Bohr* și *Haldane*) pot fi ilustrate de cele două fenomene cheie care au loc în hematiile de la nivelul capilarului sistemic - *fen. Hamburger* (*fen. migrării Cl*), sau de la nivelul capilarului pulmonar - *fen. Hamburger „inversat”*. Aceste două fenomene pun în evidență interrelația existentă între principalele 3 sisteme tampon eritrocitare (al bicarbonatilor și cele 2 ale hemoglobinei). La nivelul *capilarului sistemic* se desfășoară sinteza intra-eritrocitară de HCO₃⁻, în timp ce la nivelul *capilarului pulmonar* are loc sinteza intraeritrocitară de H₂CO₃, care prin deshidratare furnizează CO₂ (v. schema).

Transportul CO₂ în sânge

- sub formă de *Bicarbonat* (K⁺ HCO₃⁻, Na⁺ HCO₃⁻) în procent de 69% (64% + 5%, în eritrocite + plasmă);
- sub formă de *CarbaminHb* (Hb · CO₂) în eritrocite - majoritar și mult mai puțin sub forma de *Prot · CO₂* - în plasmă, în procent total de 21% (21% + < 1%, în eritrocite + plasmă);
- sub formă *dizolvată* în procent de 10% (4% + 6%, în eritrocite + plasmă).

Forma dizolvata a CO_2 este in echilibru cu H_2CO_3 - reactie reversibila (catalizata de anhidraza carbonica AC - la nivel eritrocitar, pulmonar, renal etc, o enzima care poate creste viteza de reactie x 5000 ori). In lipsa AC (in plasmă) reactia decurge lent. O data generat, H_2CO_3 disociaza rapid in H^+ si HCO_3^- .

B. ST Interstițiale

1. ST al Bicarbonaților
2. ST al Fosfaților

1. ST al Bicarbonaților Interstițiali ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$) are rol important in tamponarea acizilor noncarbonici (volumul lichidului interstitial = x 3 volumul plasmatic => capacitatea totala de tamponare este semnificativ mai mare la nivel interstitial, comparativ cu sectorul sanguin). Concentr. ST al bicarbonatilor interstitiali este similara sau putin \uparrow fata de cea plasmatica (27 mEq/l).

2. ST al Fosfaților Interstițiali ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) are un rol minor, datorita concentratiei reduse in comparatie cu ST al bicarbonatilor ($\approx 2\text{mEq/l}$).

C. ST Intracelulare

1. ST al Bicarbonaților
2. ST al Fosfaților
2. ST al Proteinelor

1. ST al Bicarbonaților Intracelulari ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHCO}_3$) are un rol important in tamponarea acizilor noncarbonici. Prezinta o concentratie redusa (ex. 12 mEq/l la nivelul miocitelor skeletice si cardiomiocitelor).

2. ST al Fosfaților Intracelulari ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$) prezinta un rol foarte important la acest nivel, poate la fel de important cum este cel al Bicarbonaților in plasma. Are o concentratie mult mai mare aici fata de sectorul plasmatic, iar valoarea pK (6.8) este optima, apropiata de cea a pH-lui intracelular.

3. ST al Proteinelor Intracelulare (Proteină $\cdot \text{H}^+$ + Proteinat de K) joaca de asemenea un rol foarte important. Are o concentratie mare, deoarece proteinele au o concentratie maxima in sectorul intracelular. Prezinta un $pK \approx 7.4$ (pentru cele mai multe tipuri de ST proteice) si o valoare a raportului „baza/acid” = 1.

Sistemele tampon Intracelulare

- reprezinta 60-70% din capacitatea totala tampon (chimica) a organismului;
- actioneaza foarte lent (ore); exceptie: ST eritrocitar, daca se considera acest ST ca fiind „intracelular” \rightarrow are un timp de reactie foarte scurt datorita difuziunii rapide a CO_2 prin membrana eritrocitara;
- pH extracel $>$ pH intracel \rightarrow ionii pozitivi tind sa difuzeze incet prin membrana celulara;
- datorita schimbului de H^+ , HCO_3^- , CO_2 , ST intracelulare au rol in atenuarea dezechilibrelor AB de la nivel extracelular (“preiau” si “reflecta” modificarile extracelulare ale pH-lui).

Principiul izohidriei

Toate sistemele tampon dintr-un compartiment sunt expuse uniform agresiunii AB, dar raspund diferit in functie de *constanta de disociere* (K) a perechii ST si de *raportul [acid]/[baza]*; se consuma proportional si se refac in lant dupa injuria AB, fiind in echilibru unele cu celelalte (principiul „coalitiei” si „regenerarii” ST). Astfel, prin aplicarea acestui principiu, daca intr-un mediu cu mai multe ST se vor determina parametrii unuia dintre ele, atunci se va putea calcula cu usurinta statusul oricarui alt ST dintre cele ramase. In clinica, se determina uzual „pH-ul”, „ PCO_2 ” si „ $[\text{HCO}_3^-]$ ” pentru ST al „bicarbonatilor” plasmatici, acest lucru fiind suficient atat pentru aprecierea dezechilibrului AB al pacientului, cat si pentru determinarea statusului oricarui alt ST din compartimentul plasmatic cu care acesta este in echilibru. Calculand raportul „[acid]/[baza]” actual (asa cum se prezinta el in acel moment la pacientul respectiv) pentru ST al „bicarbonatilor”

plasmatici, cunoscand constantele de disociere (K) ale celorlalte ST si aplicand legea actiunii maselor pentru $[H^+]$ din mediul respectiv, se poate determina rapid raportul „[acid]/[baza]” pentru oricare dintre celelalte ST plasmatiche:

$$[H^+] = K \cdot [AH]/[A^-] = K \cdot [\text{acid}]/[\text{baza}] \\ = K_1 \cdot [H_2CO_3]/[HCO_3^-] = K_2 \cdot [H_2PO_4]/[HPO_4^{2-}] = K_3 \cdot [\text{Proteină} \cdot H^+]/[\text{Proteinat}]$$

Concluzii - ST

- ST ale Carbonatilor si Hemoglobinei = cele mai eficiente din organism (ST al Hb poate chiar „mai eficiente”, pentru ca furnizeaza si Bicarbonat).
- ST al Bicarbonatilor are cea mai mare concentratie la nivel extracelular.
- ST al Proteinelor are cea mai mare concentratie la nivel intracelular.
- ST ale Proteinelor si Fosfatilor sunt cele mai importante ST intracelulare.
- ST Extracelulare → au in componenta lor predominant ioni de sodiu; ST Intracelulare → au in componenta lor predominant ioni de potasiu.
→ Anemia => ↓capacitatea tamponare, deoarece ↓incarcarea cu Hb a hematiei, deci astfel se pierde contributia unuia dintre cele mai importante ST din organism.

Aparatul respirator reprezinta a doua linie importanta de aparare impotriva agresiunii acido-bazice.

- Plamanul dezvolta o putere tamponare de pana la de 2 ori mai mare decat cea a tuturor ST chimice extracelulare insumate.
- $\uparrow PCO_2$, $\downarrow pH$ => Hiperventilatie, iar $\downarrow PCO_2$, $\uparrow pH$, => Hipoventilatie. Cele doua procese au loc prin \uparrow , respectiv \downarrow frecventei (θ) si amplitudinii (A) respiratorii. Variatia PO_2 poate de asemenea conduce la modificari ventilatorii (ex. $\downarrow PO_2$ => Hiperventilatie).
- Totusi variatia presiunii partiale a O_2 in sange (notata „ PO_2 ”, sau „ $P.O_2$ ”) trebuie sa fie mai mare decat variatia presiunii partiale a CO_2 (notata „ PCO_2 ”, sau „ $P.CO_2$ ”), pentru a obtine acelasi raspuns ventilator. Spre exemplu, pentru dublarea ventilatiei este suficienta o variatie mica a $P.CO_2$, de doar 5 mmHg (de la 40 mmHg la 45 mmHg), comparativ cu variatia $P.O_2$ care trebuie sa fie consistenta, de aproape 50% (de la 95 mmHg la 47 mmHg).
- Hipercapnia izohidrica ($\uparrow P.CO_2$, $pH = \text{constant}$, normal) determina un raspuns ventilator rapid, in timp ce acidoza metabolica ($\downarrow pH$, $P.CO_2 = \text{constant}$, normal) unu lent.

Particularitatile de mai sus provin din „sensibilitatea” diferita a chemoreceptorilor la actiunea celor trei stimuli ($P.CO_2$, pH , $P.O_2$):

1. Variatia tuturor celor trei parametri (pH , $P.CO_2$, $P.O_2$) stimuleaza chemoreceptorii periferici, desi acestia sunt mai sensibili la hipoxemie ($\downarrow P.O_2$). Chemoreceptorii periferici se afla situati la nivelul glomusului carotidian si aortic - a nu se confunda corpusculul carotidian si aortic (sediul chemoreceptorilor) cu sinusul (sediul baroreceptorilor) carotidian si aortic.

2. Chemoreceptorii centrali (bulb ventro-lateral etc) sunt stimulati de variatia $P.CO_2$, fiind deci sensibili la hipercapnie ($\uparrow P.CO_2$) si nu sunt influentati de variatiile $P.O_2$. Modificarile pH -lui plasmatic pot influenta activitatea chemoreceptorilor centrali, dar tardiv si intr-o masura mult mai mica. Ventilatia indusa de stimularea chemoreceptorilor centrali se coreleaza de fapt strict cu pH -ul fluidului extracelular cerebral (fluidul cerebrospinal - FCS) din jurul acestor receptori. Explicatia acestui comportament particular al chemoreceptorilor centrali rezida in faptul ca bariera hematoencefalica este foarte slab permeabila pentru H^+ si pentru HCO_3^- , dar permeabila pentru CO_2 , care trece cu mare usurinta din sange in FCS. Aici se hidrateaza sub actiunea anhidrazei carbonice, genereaza H_2CO_3 , care disociind pune in libertate H^+ , care mai departe va stimula chemoreceptorii centrali. Acidoza metabolica ($\downarrow pH$, $P.CO_2 = \text{normal}$) influenteaza cu mult mai putin si tardiv pH -ul FCS, comparativ cu acidoza respiratorie ($\downarrow pH$, $\uparrow P.CO_2$).

Rinichiul reprezinta cea de-a treia linie majora de aparare impotriva agresiunii acido-bazice. ST chimice discutate anterior intervin rapid, dar se consuma la fel de repede si corijeaza doar temporar anomalia AB. Plamanul intervine destul de repede, dar are o capacitate oscilanta, limitata de tamponare a agresiunii AB. Spre deosebire de aceste doua sisteme, rinichiul are o latentă mai mare (chiar zile), dar si eficacitate sporita, conducand in final nu doar la „compensarea” dezechilibrului AB (readucerea pH-lui la normal), ci si la „corectarea” acestuia („normalizarea” componentelor raportului „baza/acid”), daca nu atinge limita sa functionala. Desigur, rinichiul nu mai este operant atunci cand dezechilibrul AB este generat de o patologie renala. Rinichii furnizeaza calea primara de epurare a acizilor nonvolatili rezultati zilnic din aport si metabolism (alti acizi decat H_2CO_3 , neindepartati de catre plămân). Intr-o mică masură, acizii nonvolatili pot fi tamponati prin interaciunea cu ST al carbonatilor, ce va conduce la generarea de H_2CO_3 si deci de CO_2 , eliminat apoi pulomnar prin hiperventilatie.

In timp ce numitorul din ecuatia Henderson-Hasselbalch = [ACIDUL] este controlat majoritar la nivel pulmonar prin ajustarea ventilatiei, numaratorul = [BAZA] este controlat majoritar la nivel renal. Exista in acest sens doua mecanisme care se desfasoara simultan la nivelul celulei epiteliale tubulare (depinzand in mod esential unul de celalalt):

1. *Reabsorbția HCO_3^- filtrat la nivel glomerular;*
2. *Secretia in paralel a H^+ , necesar reabsorbției (recuperării) HCO_3^- ;*

De asemenea, in conditiile existentei unui deficit de baze, sau a unui exces de acizi, sau chiar pentru eliminarea acidității provenind din productia zilnica de acizi nonvolatili, are loc si:

3. *Sinteza „de novo” a HCO_3^- (cu eliminarea concomitenta, in raport stoichiometric a excesului de H^+) la nivelul celulei epiteliale tubulare.*

Pentru reabsorbția unui ion de HCO_3^- , in mod obligatoriu, la schimb este necesara secretia unui ion H^+ in lumenul tubular („titrarea” celor 2 substante).

Corectia anomaliilor AB are la baza „titrarea incompleta” a celor doi ioni, favorizand eliminarea in urină a unuia sau altuia, in functie de tipul de dezechilibru AB (acidoza, sau alcaloza).

Mecanismele de corectie in *Acidoza* sunt:

- Reabsorbția completa a HCO_3^- filtrat;
- Secretia excesului de H^+ in urina prin intermediul ST al fosfatilor si NH_3 si generarea „de novo” a HCO_3^- .

Mecanisme de corectie in *Alcaloza* sunt:

- Excesul de HCO_3^- nu va fi reabsorbit;
- Inhibarea secretiei H^+ in urina si a generării „de novo” a HCO_3^- .

Precizari de ordin general referitoare la reabsorbția HCO_3^- (secretia H^+):

- Ionii HCO_3^- se filtreaza si apoi se reabsorb complet (>99.9%) la nivel tubular;
- Polul luminal al celulei tubulare este practic impermeabil pentru HCO_3^- „reabsorbția” HCO_3^- este de fapt reprezentata de formarea intratubulara a H_2CO_3 din HCO_3^- , deshidratarea acidului, difuziunea CO_2 in celula epiteliala tubulara si generarea la acest nivel a HCO_3^-
- Fiecare ion de HCO_3^- „reabsorbit” (transportat mai departe in interstitiu, iar de aici in sangele capilarului peritubular), provine intotdeauna dintr-un ion de HCO_3^- filtrat la nivel glomerular;
- Prin reabsorbția HCO_3^- (cantitate crescuta ≈ 4320 mEq/zi), rinichiul conserva cel mai important ST extracelular (plasmatic);
- Ionii H^+ nu se filtreaza, dar se secreta. Intratubular pot urma 3 cai:
 - 1) se combina cu HCO_3^- (interacț. cu ST al bicarbonatilor tubulari) si gener. H_2CO_3 ;
 - 2) interactioneaza cu alte ST urinare foarte eficiente (al fosfatilor, al NH_3);
 - 3) raman liberi in urină in cantitati mici, generand „aciditatea urinara”.
- Rata secretiei $H^+ \approx 4390$ mEq/zi, din care contributia acizilor nonvolatili este ≈ 70 mEq/l/zi.

1, 2. Reabsorbția HCO_3^- filtrat (Secretia în paralel a H^+) la nivelul cel. epit. tubulare renale

a. La nivelul tubului proximal, segmentului ascendent gros al ansei Henle (AH) și porțiunii inițiale a tubului distal se reabsoarbe aproximativ 95% din HCO_3^- filtrat glomerular. Urmatoarea secvență de procese are loc: CO_2 sintetizat la nivelul celulei tubulare, sau pătruns prin difuziune din interstitiu se hidratează (în prezența anhidrazei carbonice) și formează H_2CO_3 ; acesta disociază, iar H^+ rezultă parasește celula, la schimb cu Na^+ care intră, având la bază un mecanism pasiv de transport membranar („antiporterul” sau schimbătorul ionic H^+/Na^+ , care funcționează pe baza gradientului de concentrație al Na^+ , furnizat de către ATP-aza Na^+/K^+ - un mecanism activ de schimb localizat la polul bazolateral al celulei tubulare); H^+ din lumenul tubular, împreună cu HCO_3^- filtrat regenerează H_2CO_3 , care în prezența AC prezente la polul luminal al celulei tubulare, se deshidratează, CO_2 rezultă difuzând rapid în celula epitelială tubulară, unde reia circuitul deja prezentat; HCO_3^- produs în urma disocierii H_2CO_3 din celula tubulară, iese în interstitiu la polul bazolateral, fie utilizând un „symporter” sau „cotransporter” ($\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$, prezent la nivelul tubului proximal), fie utilizând un schimbător ionic - „antiporter” ($\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, localizat în porțiunea finală a tubului proximal, segmentul ascendent gros al AH, tubii distali, tubii și ducturile colectoare).

b. La nivelul porțiunii finale a tubului distal, precum și în tubul colector (celulele epiteliale tubulare intercalate tip α) se reabsoarbe restul de 5% din cantitatea de HCO_3^- care a fost filtrat glomerular. Secvența proceselor care au loc este similară cu cea descrisă anterior, cu precizarea că transportul HCO_3^- către interstitiu la polul bazolateral al celulei tubulare se realizează prin intermediul „antiporterului” $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, iar mecanismul de transport al H^+ în lumenul tubular este activ (ATP-aza H^+). Activitatea acestei pompe electrogenice poate fi ajustată în funcție de nivelul de secreție al aldosteronului, sau poate fi influențată de dezechilibrele acido-bazice (acidoză/alcaloză).

Alcaloză metabolică cu durată de câteva zile poate conduce la secreția pasivă a HCO_3^- în lumenul tubilor colectori, proces mediat de „antiporterul” $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ la nivelul polului luminal al celulelor epiteliale intercalate tip β și ATP-aza H^+ la nivelul polului bazolateral celular.

3. Sinteza „de novo” a HCO_3^- (Eliminarea în paralel a excesului de H^+) la nivelul celulei epiteliale tubulare.

Concentrația H^+ liberi din tubii colectori este limitată la 0.03 mEq/l, corespunzând unui pH acid maximal de 4.4 (limita inferioară a pH-ului urinar ce poate fi normal atinsă - pentru o bună funcționare a majorității mecanismelor de transport ionic și a reacțiilor de la nivelul celulei epiteliale tubulare). Deci într-un litru de urină nu se pot regăsi în mod fiziologic mai mult de 0.03 mEq de aciditate liberă (H^+ liberi). Totuși, zilnic organismul produce fiziologic o cantitate de aproximativ 70 mEq de acizi nonvolatili care trebuie eliminați pe cale renală, ceea ce ar necesita, utilizând mecanismele de secreție a H^+ descrise mai sus, o diureză de aprox. 2333l. Uneori, cantitatea de acizi nonvolatili care trebuie eliminată zilnic poate crește și până la 500 mEq (acidoze). Deci pentru epurarea acestui surplus de aciditate este necesară prezența unor mecanisme suplimentare. Astfel, pe de-o parte are loc secreția H^+ în lumenul tubular, în paralel cu generarea „de novo” a HCO_3^- în celula epitelială (și care ulterior va trece în plasmă), iar pe de altă parte sunt disponibile mecanisme de „captare” a excesului de H^+ din lumenul tubular, împiedicând astfel pH-ul urinar să coboare sub 4.4. Două sisteme tampon sunt foarte eficiente pentru „excreția” acizilor (indepartarea definitivă a H^+ din tubi) - „ST al Fosfaților” și „ST al Amoniului”. Alte ST urinare (ex. al creatininei, uraților, citraților, sulfatilor, lactatilor, piruvatilor etc) au o eficiență redusă comparativ cu primele și din acest motiv nu vor fi detaliate.

1) ST al Fosfaților urinari (Aciditatea titrabilă) ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$)

- Termenul de „Aciditate titrabilă” se referă la NaH_2PO_4 , acidul slab din urină rezultă în urma fixării H^+ secretat de tubi și care poate fi măsurat prin titrarea urinei cu NaOH, până la atingerea pH-ului de 7.4. Deși există și alți anioni noncarbonici (ex. creatinina, urați) care se filtrează

si pot „sechestra” H^+ intratubular, eliminandu-l din organism prin urina finala, contributia lor efectiva la valoarea „aciditatii titrabile” este mica. NH_4^+ nu poate fi titrat cu NaOH.

- ST al fosfatilor urinari este mai eficient decat ST al fosfatilor extracelulari plasmatici sau interstitiali, pentru ca este mai concentrat (apa se reabsoarbe mai mult, comparativ cu fosfatii) si pentru ca $pK = 6.8$ este mai apropiat de valoarea pH-lui mediului urinar.

- Majoritatea fosfatului filtrat glomerular este reabsorbit (tubul proximal).

- Tubul proximal este portiunea din nefron unde se genereaza majoritatea „aciditatii titrabile”.

- Beneficiu: pentru fiecare ion H^+ tamponat in tubi de ST al fosfatilor, un ion HCO_3^- este sintetizat „de novo” in celula epiteliala tubulara si trece in plasma.

a. La nivelul tubului proximal mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este: CO_2 in cantitati excesive de la nivelul interstitiului renal (in echilibru cu CO_2 din sangele capilarului peritubular) va difuza in celula epiteliala tubulara, unde va genera cantitati mari de H_2CO_3 , care va disocia; H^+ rezultat va trece pasiv (schimbatorul ionic H^+/Na^+) in lumenul tubular, unde se va combina cu componenta bazica a ST al fosfatilor (Na_2HPO_4), formand NaH_2PO_4 si sub aceasta forma H^+ va fi eliminat din organism. La fiecare ciclu de secretie tubulara a unui H^+ , un ion HCO_3^- se va sintetiza „de novo” la nivel celular si va trece in interstitiu, iar de aici in sangele capilarului peritubular (mecanismele de transport membranar sunt similare celor deja prezentate).

b. La nivelul portiunii finale a tubului distal si in tubul colector mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este similar celui descris in sectiunile anterioare, la fel si mecanismul „tamponarii” H^+ in lumenul tubular de catre ST al fosfatilor urinari.

2) ST al Amoniacului urinar ($NH_4^+ + NH_3$)

- In mod obisnuit, acest ST contribuie la excretarea de catre rinichi a 60% din „aciditatea noncarbonica” (restul de 40% se realizeaza prin intermediul „aciditatii titrabile”).

- Este mai bine reprezentat cantitativ decat ST al fosfatilor, dar $pK = 9.2$.

- NH_4^+ este sintetizat din glutamina majoritar in celulele tubului proximal (si intr-o mai mica masura in celulele segmentului ascendent gros al AH si in tubul distal).

- Membrana luminala a celulelor tubului colector este foarte putin permeabila pentru NH_4^+ .

- Beneficiu: pentru fiecare ion H^+ sau NH_4^+ secretat intratubular, un ion HCO_3^- este sintetizat „de novo” in celula epiteliala tubulara si va trece in plasmă.

- Reprezinta mecanismul principal de excretie a „aciditatii” si de sinteza a bicarbonatului in *acidoza cronică*.

a. La nivelul tubului proximal mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este urmatorul: glutamina (sintetizata la nivel hepatic, cerebral) o data ajunsa in celula epiteliala tubulara este metabolizata, conducand in final la formarea a 2 ioni HCO_3^- care vor trece in interstitiu (iar ulterior in plasma) si 2 ioni amoniu (NH_4^+) (amonioogeneza); NH_4^+ din citosol are doua posibilitati: 1. disociaza in NH_3 si H^+ , primul difuzeaza apoi rapid in lumenul tubular, iar ultimul trece in lumen prin intermediul schimbatorului ionic H^+/Na^+ ; in lumenul tubului proximal NH_3 impreuna cu H^+ secretat astfel va reface NH_4^+ ; 2. va fi transportat direct in lumenul tubular la schimb cu Na^+ , prin intermediul „antiporterului” H^+/Na^+ (NH_4^+ ia locul H^+); antiporterul functionaza pe baza gradientului de concentratie al Na^+ , furnizat de catre ATP-aza Na^+/K^+ de la polul bazolateral al celulei tubulare.

NH_4^+ din lumenul tubular este preluat de fluxul intraductal si o mica parte din el va ajunge in tubul colector, restul insa se va reabsorbi la nivelul segmentului ascendent subtire si gros (mai ales) al AH (utilizand la polul apical tubular „cotransporterul” $Na^+/K^+/2Cl^-$, respectiv canalul de K^+ , prin substituirea K^+). In celula tubulara, fie NH_4^+ va disocia, iar NH_3 rezultat va difuza apoi prin polul bazolateral al celulei catre interstițiul medular (unde impreuna cu H^+ va reface NH_4^+), fie NH_4^+ va trece direct prin polul bazolateral al celulei in interstitiu, utilizand calea schimbatorului ionic H^+/Na^+ (prin substituirea H^+).

NH_4^+ interstitial medular are 3 posibilitati: 1) va fi „spalat” (va trece in sangele peritubular) si va ajunge la nivelul ficatului, unde poate intra in procesul de generare a ureei (proces consumator de HCO_3^-) sau de generare a glutamatului; 2) va disocia in interstitiu, eliberand NH_3 , care la randul său va difuza in celula epit. tubulara si apoi in lumenul portiunii finale a tubului prox. si segmentului descendent al ansei Henle, unde va regenera NH_4^+ ; 3) va realiza un *bypass* al regiunii corticale cu scopul minimizarii patrunderii NH_3 toxic in circulatia sanguina, prin urmatoarele doua trasee: a. va intra ca atare in cel. tubulara a ductului colector utilizand la polul bazolateral ATP-aza Na^+/K^+ (prin substituirea K^+), in celula va disocia, NH_3 rezultat va difuza in lumenul tubular, iar H^+ va fi expulzat in tub prin intermediul ATP-azei H^+ , iar aici se va recombina cu NH_3 pentru a reforma NH_4^+ ; b. va disocia in interstitiu, eliberand NH_3 , care la randul său va difuza in celula epit. tubulara corticala si apoi in lumenul tubular, unde impreuna cu H^+ secretat (vezi mecanismul mai jos) va reface NH_4^+ , forma sub care se va elimina excesul de aciditate, avand ca vehicul urina finala.

b. La nivelul tubului colector mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este: H_2CO_3 nou sintetizat in celula tubulara din excesul de CO_2 va disocia generand HCO_3^- (care trece in interstitiu si apoi in plasma) si H^+ , care va fi secretat in lumenul tubular prin intermediul ATP-azei H^+ . Aici va „titra” NH_3 , difuzat din interstitiul renal sau din celula epiteliala tubulara. NH_4^+ rezultat va forma impreuna cu Cl^- sarea cuaternară de amoniu $[\text{NH}_4^+]\text{Cl}^-$. Ionul amoniu este lipofob si nedifuzibil la nivelul tubular, deci se va elimina din organism o data cu urina finală, constituind o alta cale, chiar mai importanta decat cea a ST al fosfatilor, de a „sechestra” H^+ si de a indeparta excesul de aciditate din organism.