

2 Zrozumienie pH

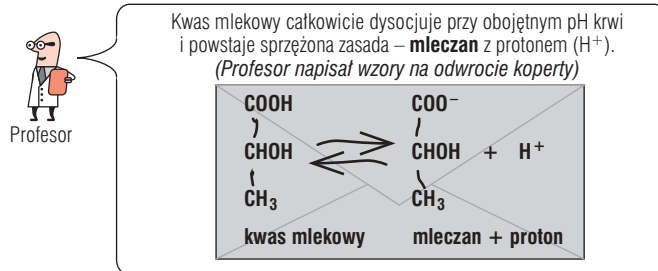
Dlaczego zrozumienie teorii kwasowo-zasadowej tak wielu studentom sprawia trudność?

Tajemniczy żargon stosowany w teorii kwasowo-zasadowej budzi zdziwienie.

Teoria kwasowo-zasadowa często jest uważana za trudny problem. Wyjaśnia ona pojęcie kwasów i ich zdolności do dysocjacji na sprzężoną zasadę i jony wodorowe H⁺ (które są „protonami”). Już

w 1962 roku Creese i jego współpracownicy napisali w „The Lancet”: „**Różnorodność pseudonaukowego żargonu dotycząca tego tematu jest zadziwiająca**”. Trudności rosną z powodu anachronicznej nomenklatury, którą można zilustrować następującym dialogiem:

Student: Pacjent na intensywnej terapii z **kwasicą mleczanową** pH 7,15 ma 5,4 mmol/l **mleczanu** we krwi tętniczej. Jaka jest różnica między kwasem mlekowym a mleczanem?



Student: Och, jeśli kwas mlekowy jest prawie całkowicie zdysocjowany, to niewielkie ilości **kwasu mlekowego** są obecne we krwi w kwasicy mleczanowej?

Profesor: Tak, dobrze. Dla pH 7,15 równanie Hendersona-Hasselbacha pokazuje, że z każdej cząsteczki kwasu mlekowego otrzymujemy 2000 cząsteczek mleczanu (zobacz rozwiązanie profesora poniżej).

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

Dla pH 7,15 przy uwzględnieniu, że pK dla kwasu mlekowego wynosi 3,85, mamy: $7,15 = 3,85 + \log \frac{\text{mleczan}}{\text{kwas mlekowy}}$

$$\log \frac{\text{mleczan}}{\text{kwas mlekowy}} = 7,15 - 3,85 = 3,30 \quad \text{obliczając} \quad \frac{\text{mleczan}}{\text{kwas mlekowy}} = 10^{3,3} = 2000$$

tzn., że przy pH 7,15 prawie 2000 cząsteczek mleczanu przypada na każdą cząsteczkę kwasu mlekowego, co proporcjonalnie stanowi niewiele, bo 0,05%.

Student: Dobrze, więc jest to podwyższone stężenie sprzężonej **zasady mleczanu**, który jest obecny w krwi?

Profesor: Tak, dobrze

Student: I to jest to podwyższone stężenie mleczanu, które jest potencjalnie śmiertelne?

Profesor: Nie. W rzeczywistości mleczan jest „**dobrą**” cząsteczką. Jest ona użytecznym prekursorem glukoneogenezy. Natomiast podwyższone stężenie **protonów** jest szkodliwe.

Student: Och, rozumiem... im **wyższe** stężenie protonów, tym **niższe** pH.

Profesor: Właśnie, ponieważ pH jest ujemnym logarytmem przy podstawie 10 ze stężenia jonów wodorowych (tj. protonów).

Student: (czując nadchodzące zwiędnięcie). To znaczy, jeżeli mówimy, że krew tętnicza jest **zakwaszona**, oznacza to paradoksalnie, że występuje w niej **bardzo mało kwasu**. ... Dlatego czyż nie byłoby lepiej nazwać ją roztworem „**hiperprotonicznym**”?

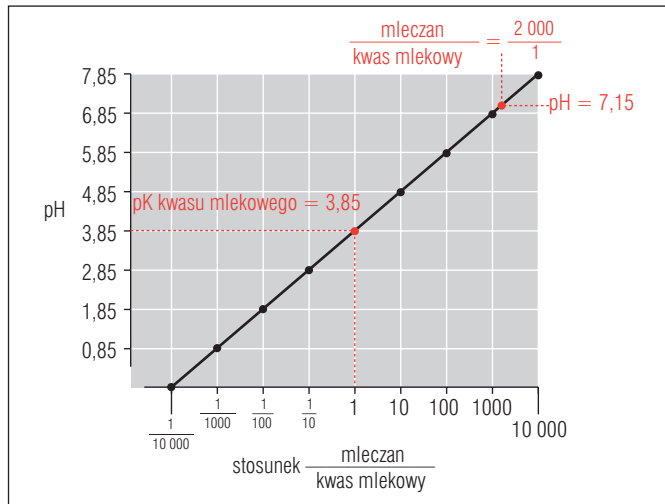
Profesor: Hmm, cóż... Niezupełnie.

Student: Więc w tak zwanej kwasicy mleczanowej mamy nadmiar sprzężonej zasady, **mleczanu i protonu** generowanych w czasie dysocjacji, tj. **nieobecność** kwasu mlekowego... Nie byłoby lepiej dokładnie nazwać te warunki „**hiperprotonemią mleczanową**”?

Profesor: Dobrze, przypuszczam jednak, że to nigdy się nie przyjmie!

Dysocjacja kwasu mlekowego

Ryc. 2.1 pokazuje, jak proporcja mleczan/kwas mlekowy zmienia się wraz ze zmianą pH. Kiedy stężenie mleczanu i kwasu mlekowego jest identyczne (czyli stosunek stężeń wynosi 1), pH jest równe pK dla kwasu mlekowego i wynosi 3,85.

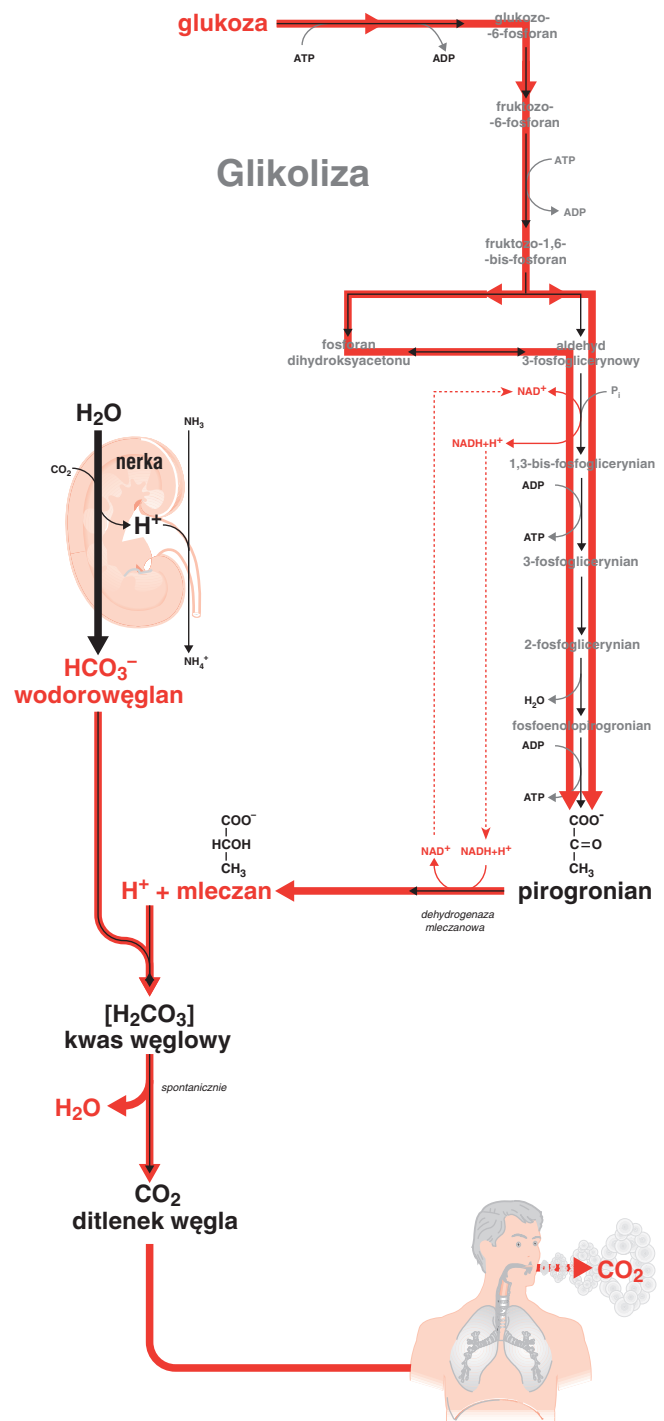


Ryc. 2.1. Zależność pomiędzy dysocjacją kwasu mlekowego i pH pokazuje, jak stosunek mleczan/kwas mlekowy zmienia się wraz ze zmianą pH. Kiedy stosunek jest równy 1, pH równa się pK dla kwasu mlekowego (pK = 3,85)

Kwas mlekowy i bufor węglanowy

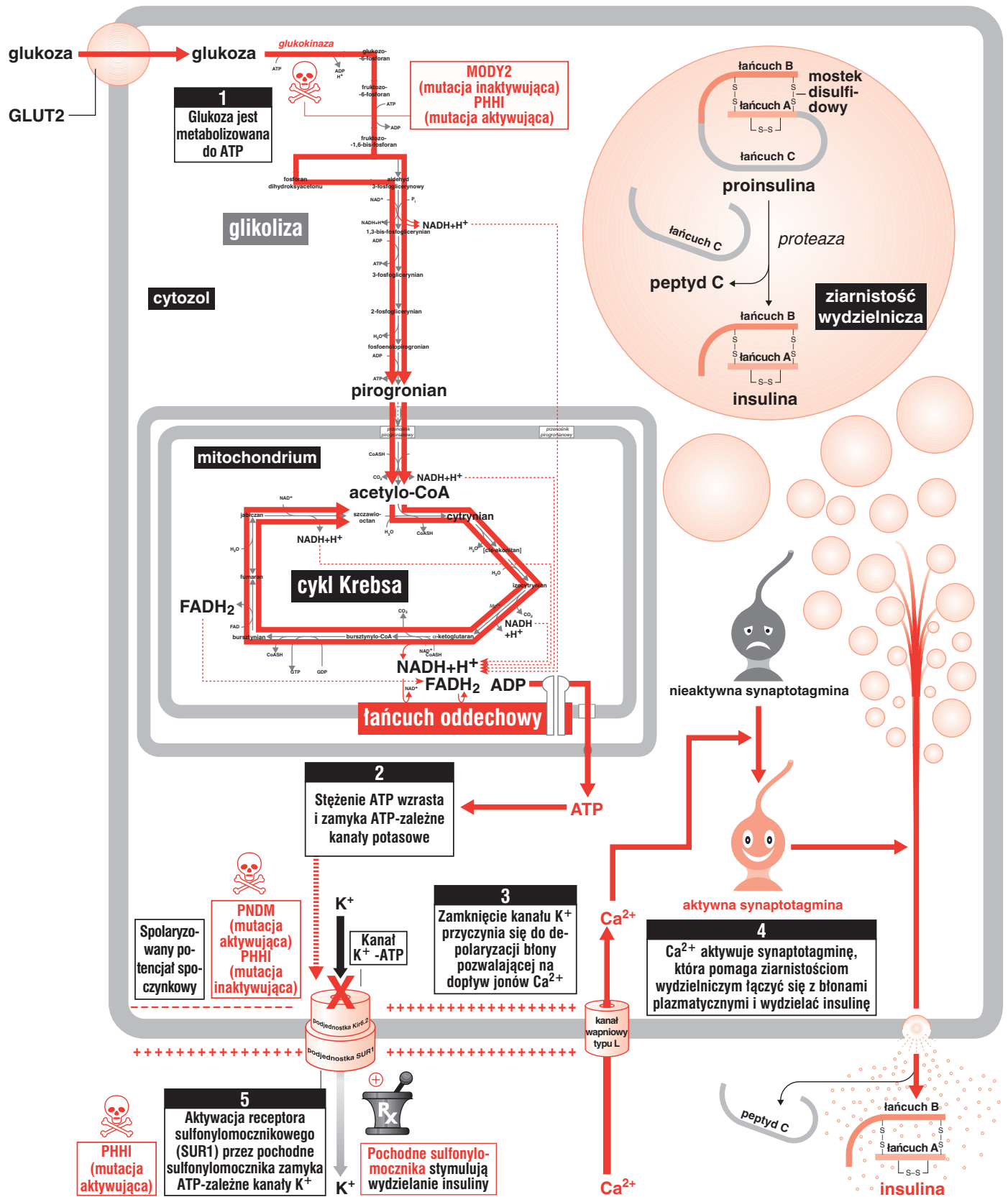
Poniższą demonstrację można przeprowadzić w warunkach domowych. Wystarczy wykonać ćwiczenie wywołujące wysiłek beztlenowy, polegające na wbieganiu pod górę tak szybko, jak to możliwe, aż do utraty oddechu. W tym czasie poprzez beztlenową glikolizę twoje mięśnie wytwarzają **kwas mlekowy**, który dysocjuje na **mleczan** i **proton** $[H^+]$ (ryc. 2.2)‡. Protony muszą być usunięte, dochodzi do tego w momencie, gdy wodorowęglan reaguje z $[H^+]$, tworząc kwas węglowy, który spontanicznie rozpada się na wodę i CO_2 . Wzrost stężenia CO_2 stymuluje płuca do hiperwentylacji, aby mogły one pozbyć się nadmiaru CO_2 .

‡Wytwarzanie protonów towarzyszące powstawaniu mleczanu pokazane na ryc. 2.2 nie zostało przedstawione zbyt czytelnie; nie jest ono jasno wyjaśnione (prawdopodobnie) w większości podręczników. Czytelnicy, którzy nie są usatysfakcjonowani tradycyjnym (ale niepoprawnym) wyjaśnieniem powstawania protonów, powinni przeczytać: Robergs R.A., Ghiasvand F., Parker D. (2004) Biochemistry of exercise – induced acidosis Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287, R502–R516.



Ryc. 2.2. Kwas mlekowy i pH homeostazy przy udziale buforu wodorowęglanowego. Bufor wodorowęglanowy usuwa protony $[H^+]$ tworzone podczas glikolizy beztlenowej. Protony są usuwane w postaci wody, podczas gdy CO_2 jest wydalaný przez płuca

Stymulowane glukozą wydzielanie insuliny z komórek β



Ryc. 26.1. Metabolizm glukozy dostarcza ATP, który inicjuje wydzielanie insuliny z komórek β trzustki

Tab. 26.1. Metabolizm glukozy prowadzi do powstania ATP, który inicjuje wydzielanie insuliny w komórkach β trzustki, zobacz ryc. 26.1

1. Glukoza dociera do komórek β dzięki transporterowi glukozy **GLUT2** i jest fosforylowana poprzez **glukokinazę**, po czym podlega procesom metabolizmu w **glikolizie**, **cyklu Krebsa** i **łańcuchu oddechowym**, które prowadzą do powstania ATP.
2. Kiedy stężenie ATP wzrasta, **zamykane** są kanały potasowe **wrażliwe na ATP**.
3. W spoczynku błona osocza jest spolaryzowana i od wewnątrz posiada ładunek ujemny (tzw. potencjał spoczynkowy). Kiedy **kanały potasowe są zamknięte przez ATP**, jony K^+ (o ładunku dodatnim) **gromadzą się** i zobojeźniają ładunki ujemne po wewnętrznej stronie błony i tym samym dokonuje się jej **depolaryzacja**. Depolaryzacja uaktywnia kanały wapniowe, powodując **napływ jonów Ca^{2+}** .
4. Jony Ca^{2+} **uaktywniają synaptotagminę**, która pomaga w fuzji ziarnistości wydzielniczych zawierających insulinę z błoną komórkową, po czym insulina jest wydzielana na zewnątrz komórki β .
5. Zespół **Kir6.2/SUR1. Pochodne sulfonylomocznika** (np. glibenklamid, gliklazyd, tolbutamid) łączą się z **SUR1** (ang. *sulphonylurea receptor*), w wyniku czego zamykane są **kanały K_{ATP} (Kir6.2)**, **błona ulega depolaryzacji i wydzielana jest insulina**.

Metabolizm komórki β

Komórki β są komórkami wysp Langerhansa w trzustce, które produkują, przechowują i wydzielają insulinę. Insulina jest wydzielana po posiłku i według teorii dotyczących paliwa metabolicznego jest to związane z metabolizmem glukozy w komórkach β , gdzie jednocześnie produkowany ATP staje się biochemicznym stymulatorem wydzielania insuliny. I tak gdy następuje wchłanianie pokarmu zawierającego węglowodany, wzrastająca ilość glukozy ulega zmetabolizowaniu do ATP, co powoduje wydzielanie proporcjonalnie większej ilości insuliny.

Kilka kroków opisanego procesu zostało podsumowanych w tabeli 26.1 (odnoszącej się do ryc. 26.1).

Wrodzone wady metabolizmu komórek β mogą powodować nadmierne lub niewystarczające wydzielanie insuliny

Są one rzadkimi przypadkami wad wrodzonych, powodującymi odpowiednio **hipoglikemię** lub **hiperglikemię**.

Nadmierne wydzielanie insuliny

Nadmierne wydzielanie insuliny powoduje przetrwałą **hipoglikemię hiperinsulinemiczną (PHHI)**. PHHI pojawia się u pacjentów z mutacją genu glukokinazy (GCK). PHHI pojawia się również przy mutacji genów kanałów potasowych Kir6.2 (tab. 26.2, ryc. 26.1).

Niewystarczające wydzielanie insuliny

Cukrzyca typu **MODY** (ang. *maturity onset diabetes of the young*) jest łagodną formą cukrzycy powodowaną mutacją genu kodującego glukokinazę lub czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi syntezę i wydzielanie insuliny.

Utrwalona cukrzyca noworodków (**PNDM**, ang. *permanent neonatal diabetes mellitus*) występuje zwykle w ciągu 6 miesięcy od narodzenia i dotychczas, aby ratować życie pacjentów, leczono ich insuliną. Jednakże ostatnio okazało się, że około 30% z tak leczonych noworodków ma mutację uaktywniającą genu kodującego podjednostkę Kir6.2 kanału potasowego K_{ATP}^* . Takie mutacje skutkują niewystarczającym wydzielaniem insuliny i w konsekwencji PNDM (tab. 26.2, ryc. 26.1).

Struktura cząsteczki insuliny

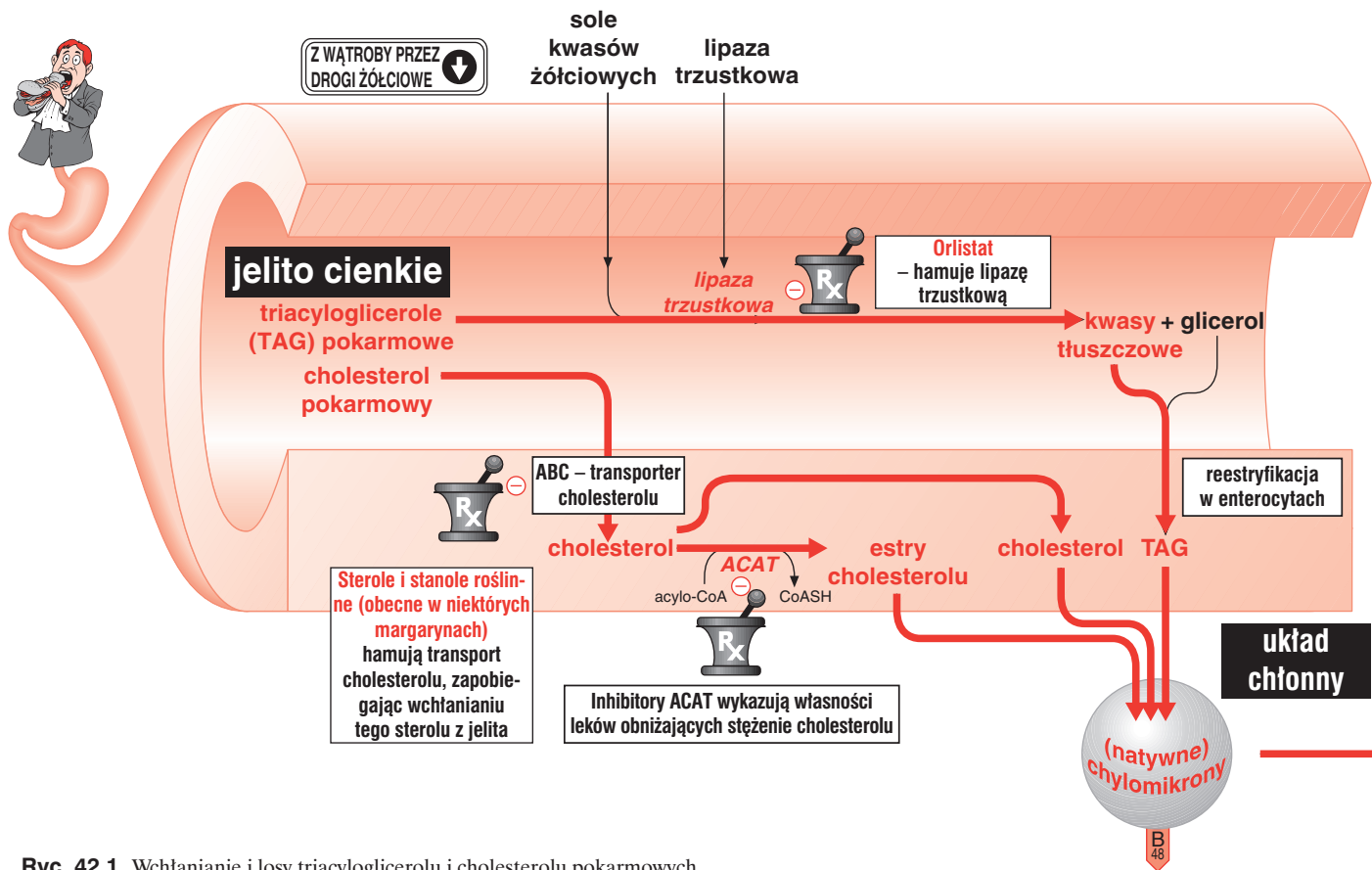
Proinsulina jest gromadzona w komórkach β i jest przetwarzana w insulinę w ziarnistościach wydzielniczych przy udziale proteaz. Proteolityczne odszczepienie łańcucha C prowadzi do powstawania aktywnej insuliny, tzn. dimeru łańcuchów A i B.

Tab. 26.2. Wrodzone wady metabolizmu komórek β

Glukokinaza: heterozygotyczność, mutacja aktywująca	Nadaktywność glukokinazy powoduje nadmiernie wysoki metabolizm glukozy w komórkach β , który skutkuje nadmiernym wydzielaniem insuliny, i przetrwałą hipoglikemię hiperinsulinemiczną (PHHI) u noworodków.
Glukokinaza: heterozygotyczność, mutacja dezaktywująca	Gdy glukokinaza jest mniej aktywna , to powoduje zmniejszenie metabolizmu glukozy w komórkach β , a w następstwie tego – zmniejszenie wydzielania insuliny i cukrzycę typu MODY 2 .
Kir6.2: heterozygotyczność, mutacja aktywująca	Kanały potasowe K_{ATP} są stale otwarte (aktywne), co zapobiega wydzielaniu insuliny i powoduje przetrwałą cukrzycę noworodków (PNDM , ang. <i>permanent neonatal diabetes mellitus</i>). Ostatnie badania pokazują, że pacjenci (którym podawano insulinę) reagują na terapię pochodnymi sulfonylomocznika.
Kir6.2: heterozygotyczność, mutacja dezaktywująca	Kanały potasowe K_{ATP} są stale zamknięte (nieaktywne), co powoduje ciągłe wydzielanie insuliny powodujące przetrwałą hipoglikemię hiperinsulinemiczną (PHHI)
SUR1: heterozygotyczność, mutacja aktywująca	Aktywna mutacja SUR1 stymuluje ciągłe zamykanie kanałów potasowych K_{ATP} , powodując stałe wydzielanie insuliny i PHHI .
Mutacja dezaktywująca dla SUR1 nie została opisana	

* Gloyne A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. et al. (2004) **Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir 6.2 and permanent neonatal diabetes**. N Eng J Med 350, 1838–49.

Wchłanianie i usuwanie triacylogliceroli i cholesterolu pokarmowych przez chylomikrony



Ryc. 42.1. Wchłanianie i losy triacyloglicerolu i cholesterolu pokarmowych

Wchłanianie triacylogliceroli pokarmowych

Triacyloglicerole pokarmowe po przejściu przez żołądek trafiają do jelita, gdzie są emulgowane w obecności soli kwasów żółciowych. Wydzielana do jelita lipaza trzustkowa hydrolizuje triacyloglicerole do kwasów tłuszczowych i glicerolu, a te są następnie wchłaniane przez komórki jelita i reestryfikowane do triacylogliceroli.

Jelitowe wchłanianie cholesterolu

Cholesterol pokarmowy jest wchłaniany za pośrednictwem **jelitowych ABC transporterów cholesterolu** (rozdział 41). Już wewnątrz komórki cholesterol jest estryfikowany przez acylotransferazę acylo-CoA-cholesterolu (ACAT) do hydrofobowych estrów cholesterolu. Ta reakcja ułatwia i zwiększa wchłanianie cholesterolu i jest prawdopodobnie korzystna dla osób pozbawionych możliwości spożywania żywności bogatej w cholesterol, jak np. mięso. Niestety, mechanizm ten nie jest korzystny dla osób spożywających dużo cholesterolu w diecie. Ale margaryny wzbogacone w sterole roślinne mogą być używane do zahamowania jelitowego wchłaniania cholesterolu i obniżania stężenia cholesterolu we krwi. Trwają badania zmierzające do wykorzystania **inhibitorów ACAT** jako nowych leków obniżających stężenie cholesterolu w surowicy. Ezetymib jest nowym lekiem, który hamuje wchłanianie cholesterolu i którego mechanizm działania nie został do końca poznany.

Chylomikrony

Triacyloglicerole i estry cholesterolu zamykane są pod płaszczem fosfolipidów i **apoB48** i tworzą tzw. **natywne chylomikrony**. Są one wy-

dzielane przez enterocyty do dróg chłonnych, które tworzą ostatecznie przewód piersiowy. Przewód ten łączy się z lewą i prawą żyłą pod-
ożyczkową w klatce piersiowej.

Wykorzystanie triacylogliceroli

Podróż chylomikronów we krwi trwa do momentu, gdy dotrą do naczyń włosowatych, gdzie przyłączają do siebie cząsteczki **apoC2** i **apoE** pochodzące z HDL. Po dotarciu do tkanek docelowych wiążą się do lipazy lipoproteinowej i ujemnie naładowanych proteoglikanów (na powierzchni śródbłonna tych naczyń, przyp. tłum.). Lipaza lipoproteinowa jest aktywowana przez apoC2 i hydrolizuje TAG do kwasów tłuszczowych i glicerolu. Dalsze losy kwasów tłuszczowych zależą od rodzaju tkanki docelowej. W tkance tłuszczowej są reestryfikowane znów do TAG, które są odkładane jako materiał zapasowy. W mięśniach natomiast kwasy tłuszczowe mogą zostać wykorzystane jako materiał energetyczny.

Wykorzystanie cholesterolu

Rozpad chylomikronów spowodowany działaniem lipazy lipoproteinowej powoduje uwolnienie pewnych ilości cholesterolu. Jest on uprzątnięty przez cząstki **HDL**, które transportują cholesterol do wątroby, gdzie ulega on przemianie do kwasów żółciowych.

Dodatkowe informacje na ten temat w: Fray K.N. (2003) *Metabolic regulation: a human perspective*, 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford.

