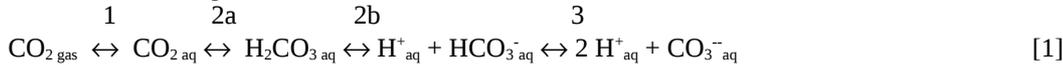


SISTEMI TAMPONE NEL SANGUE DELL'UOMO.

Il pH del sangue è mantenuto costante da alcuni soluti che svolgono una efficace azione tampone; nell'uomo sano a riposo il pH del sangue arterioso è 7,44, quello del sangue venoso 7,36. Saranno descritti di seguito i tre sistemi tampone più rilevanti, in ordine d'importanza.

1. Il sistema bicarbonato - anidride carbonica

L'anidride carbonica prodotta dal metabolismo dei tessuti si discioglie nei liquidi circolanti e dà luogo ad una serie di reazioni chimiche; inoltre a livello dei capillari polmonari è in equilibrio con la fase gassosa presente nell'alveolo polmonare. Lo schema di reazione complessivo, trascurando dalla stechiometria le molecole d'acqua ed indicando quindi lo ione idrogeno come H⁺ anziché H₃O⁺, è il seguente:



La reazione 1 è l'equilibrio di dissoluzione del gas, è reversibile e presenta una costante pari a 0,03 mM / mmHg (cioè la soluzione contenente 0,03 mM CO₂ è in equilibrio con una fase gassosa nella quale la CO₂ ha una pressione parziale pari ad 1 mmHg). La reazione (2a) è l'equilibrio di idratazione dell'anidride ad acido carbonico e richiede, come è evidente, una molecola d'acqua per ogni molecola di CO₂; la sua costante di equilibrio corrisponde al rapporto [CO₂] / [H₂CO₃] ed è pari a circa 700. Le reazioni (2b) e 3 descrivono la prima e la seconda dissociazione dell'acido carbonico.

Il sistema descritto è evidentemente complesso, ma può essere semplificato come segue:

1. Lo ione carbonato (CO₃²⁻) è poco popolato al pH del sangue; infatti dall'equazione di Henderson e Hasselbalch, e considerando che il pK_a della seconda dissociazione dell'acido carbonico è ≈ 11, si può calcolare che è presente uno di questi ioni in equilibrio con 4000 ioni bicarbonato (HCO₃⁻); pertanto il suo contributo è trascurabile e la seconda dissociazione dell'acido carbonico nel sangue può essere ignorata.
2. L'acido carbonico è poco popolato rispetto all'anidride carbonica e costituisce soltanto un intermedio di reazione, in quanto si dissocia quasi completamente a pH = 7,4; pertanto anche questa specie chimica può essere ignorata.

Lo schema di reazione [1] si riduce pertanto a:



La reazione 1 è immutata rispetto a quella descritta precedentemente; la reazione 2 combina in se le due reazioni (2a) e (2b) dello schema [1] e può essere considerata come la prima dissociazione di un acido debole biprotico, con pK_a = 6,1 a 37°C. L'anidride carbonica e lo ione bicarbonato costituiscono pertanto una coppia coniugata acido-base di Bronsted e Lowry ed essendo entrambe presenti nel sangue in concentrazione significativa formano un sistema tampone per il quale vale la legge di Henderson e Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]_{\text{aq}}} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha P_{\text{CO}_2}} \quad [3]$$

Il termine α P_{CO₂} rappresenta semplicemente il prodotto della pressione parziale dell'anidride carbonica in equilibrio con il sangue (con α = 0,03 mM / mmHg) ed è quindi perfettamente equivalente alla concentrazione di questa sostanza in soluzione. Si definisce CO₂ totale la somma di tutte le specie chimiche originate dall'anidride carbonica, come riportate nello schema [1]; in pratica per le considerazioni già fatte a proposito dello schema [2] in soluzione (escludendo cioè la fase gassosa) si ha:

$$[\text{CO}_2]_{\text{tot}} = [\text{CO}_2] + [\text{HCO}_3^-] \quad [4]$$

E' importante notare che la [CO₂]_{tot} non obbedisce alla legge di Henry; questa legge infatti può essere applicata alla sola specie CO₂ aq e non a tutte le altre o alla loro somma.

Nell'uomo sano a riposo si ha (approssimativamente):

nel sangue arterioso: P_{CO₂} = 40 mmHg ; [CO₂ aq] = 1,2 mM [HCO₃⁻] = 25 mM
 nel sangue venoso: P_{CO₂} = 46 mmHg ; [CO₂ aq] = 1,4 mM [HCO₃⁻] = 28 mM

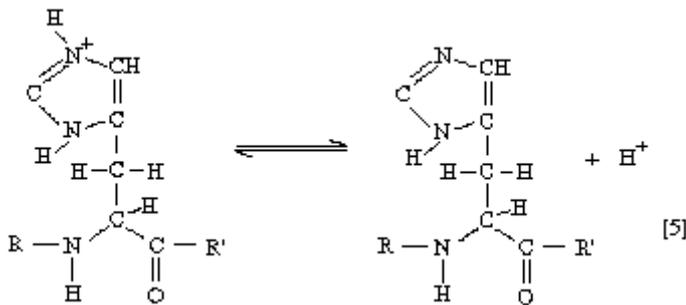
A causa della differenza di 1,3 unità tra il pK_a dell'anidride carbonica (eq. [2], pK_a = 6,1) e il pH del sangue, il rapporto [HCO₃⁻] / [CO₂] è pari a circa 20; in queste condizioni ci si potrebbe aspettare che il potere tampone del bicarbonato sia più modesto di come è in realtà; valgono invece le seguenti considerazioni:

1. Il sistema anidride carbonica-bicarbonato è il tampone più concentrato nel sangue umano.
2. I tessuti producono continuamente CO₂, il polmone elimina CO₂ con la respirazione ed il rene elimina HCO₃⁻ nell'urina. Questi meccanismi, agendo di concerto, mantengono costante il rapporto [HCO₃⁻] / [CO₂] e conseguentemente il pH del sangue.

Il sangue arterioso, che ha appena attraversato il polmone, è meno ricco di CO₂; come si può facilmente dedurre dallo schema [2] in queste condizioni si ha uno spostamento dell'equilibrio verso sinistra, con consumo di H⁺ e conseguente alcalinizzazione; l'opposto accade nel sangue venoso che avendo appena attraversato i tessuti è più ricco di CO₂, e conseguentemente più acido.

2. Il tampone costituito dall'emoglobina.

Le proteine, contenute nel plasma alla concentrazione di 70 g/L e nei globuli rossi alla concentrazione di 300 g/L, presentano gruppi ionizzabili che possono agire come sistemi tampone: carbossilici, aminici e imidazolici. Il pK_a dei gruppi aminico e carbossilico è però alquanto distante da 7,4 e pertanto ha un rilievo fisiologico minimo. L'imidazolo dell'istidina ha $pK_a \approx 6,5$ e pertanto esercita un certo potere tampone; la sua dissociazione è riportata nello schema [5]:



Il principale tampone proteico del sangue è costituito dall'emoglobina, la proteina contenuta nei globuli rossi e capace di combinarsi reversibilmente con l'ossigeno.

L'emoglobina (che secondo la convenzione inglese abbrevieremo come Hb) è una macromolecola proteica formata da quattro subunità uguali a due a due (e dette α e β ; l'intera molecola è schematizzata come $\alpha_2\beta_2$). Può trovarsi nel sangue nelle forme desossigenata ed ossigenata (parzialmente o totalmente), che indicheremo genericamente come Hb ed HbO_2 , avvertendo che nel sangue venoso è presente una miscela delle due mentre nel sangue arterioso si trova quasi esclusivamente HbO_2 .

La molecola di Hb presenta vari gruppi ionizzabili, ma nell'intervallo di pH fisiologico del sangue si comporta come un acido debole biprotico con i due pK_a uguali tra loro (questo è possibile perché i gruppi ionizzabili si trovano su subunità diverse e non si influenzano tra loro). Tenendo conto di quanto detto e del fatto che la concentrazione di Hb è circa 5 mM nei globuli rossi e circa 2,5 mM nel sangue intero, si può ritenere che la concentrazione dell'Hb come tampone corrisponda a circa un quinto di quella del sistema anidride carbonica-bicarbonato.

Il pK_a apparente dell'Hb dipende dal suo stato di ossigenazione in modo tale che Hb è un acido più debole di HbO_2 :



Consegue che l'ossigenazione dell'Hb si accompagna al rilascio di ioni idronio:



E' evidente che l'Hb è un buon tampone al pH del sangue: infatti entrambi i suoi pK_a sono prossimi a 7,4. Bisogna inoltre considerare che la variazione del pK_a conseguente all'ossigenazione dell'Hb va nella direzione di migliorare ulteriormente il suo potere tampone; infatti:

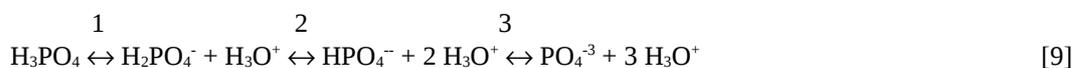
1. Nel sangue venoso, che è più acido, l'Hb è in parte desossigenata ed il suo pK_a è maggiore del pH del sangue; pertanto l'Hb si combina con H^+ e si oppone all'acidificazione causata dal rilascio di CO_2 da parte dei tessuti.

2. Nel sangue arterioso, che è più basico, l'Hb è completamente ossigenata (HbO_2) ed il suo pK_a è più basso del pH; pertanto l' HbO_2 rilascia H^+ e si oppone all'alcalinizzazione causata dall'eliminazione respiratoria della CO_2 .

Si vede quindi che l'azione tampone dell'Hb è sinergica con quella della CO_2 ed i due sistemi lavorano meglio insieme di come farebbero se fossero isolati ed indipendenti.

3. Il tampone fosfato.

Lo ione fosfato ha una bassa concentrazione nel sangue (circa 1,5 mM) ed il suo effetto tampone è pertanto meno rilevante di quello della CO_2 e dell'Hb. Gli equilibri di dissociazione dell'acido fosforico, trascurando ancora una volta l'acqua, sono i seguenti:



I tre pK_a a 37°C sono: $pK_{a,1} \approx 2,5$; $pK_{a,2} \approx 7,1$; $pK_{a,3} \approx 12$.

Si vede che soltanto il secondo pK_a è abbastanza prossimo al pH del sangue da consentire una popolazione significativa di entrambe le specie della coppia coniugata acido-base; pertanto il tampone fosfato nel sangue è effettivamente costituito dalla sola coppia $H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$; le altre specie (H_3PO_4 e PO_4^{3-}) presentano invece una concentrazione trascurabile.