

Riassorbimento tubulare

Le urine si formano mediante tre processi:

- Ultrafiltrazione (glomerulo)
- Riassorbimento (tubuli) di acqua e soluti dall'ultrafiltrato
- Secrezione (tubuli) selettiva di alcune sostanze, che vengono trasferite dai capillari peritubulari al liquido tubulare

I tubuli renali modificano **composizione** e **volume** dell'ultrafiltrato

Riassorbimento



$$Q_r = Q_f - Q_e$$
$$Q_r = (VFG \times P_s) - (U_s \times V_u)$$

Secrezione



$$Q_s = Q_e - Q_f$$
$$Q_s = (U_s \times V_u) - (VFG \times P_s)$$

Lungo i tubuli renali viene riassorbita la maggior parte dei soluti ed il 99% dell'acqua filtrata (178.5 l/die).

VFG = 125 ml/min (180 l/die)

Riassorbimento = 124 ml/min (178.5 l/die)

Escrezione = 1 ml/min (1.44 l/die)

Il **65%** del carico filtrato di acqua e sodio viene riassorbito nel tubulo prossimale.

In condizioni fisiologiche, in caso di variazioni di VFG, il riassorbimento può essere modificato per impedire variazioni significative dell'escrezione urinaria (**Bilancio glomerulo-tubulare**).

Il riassorbimento tubulare dei soluti avviene grazie a:

- Meccanismi passivi (diffusione)
- Meccanismi attivi

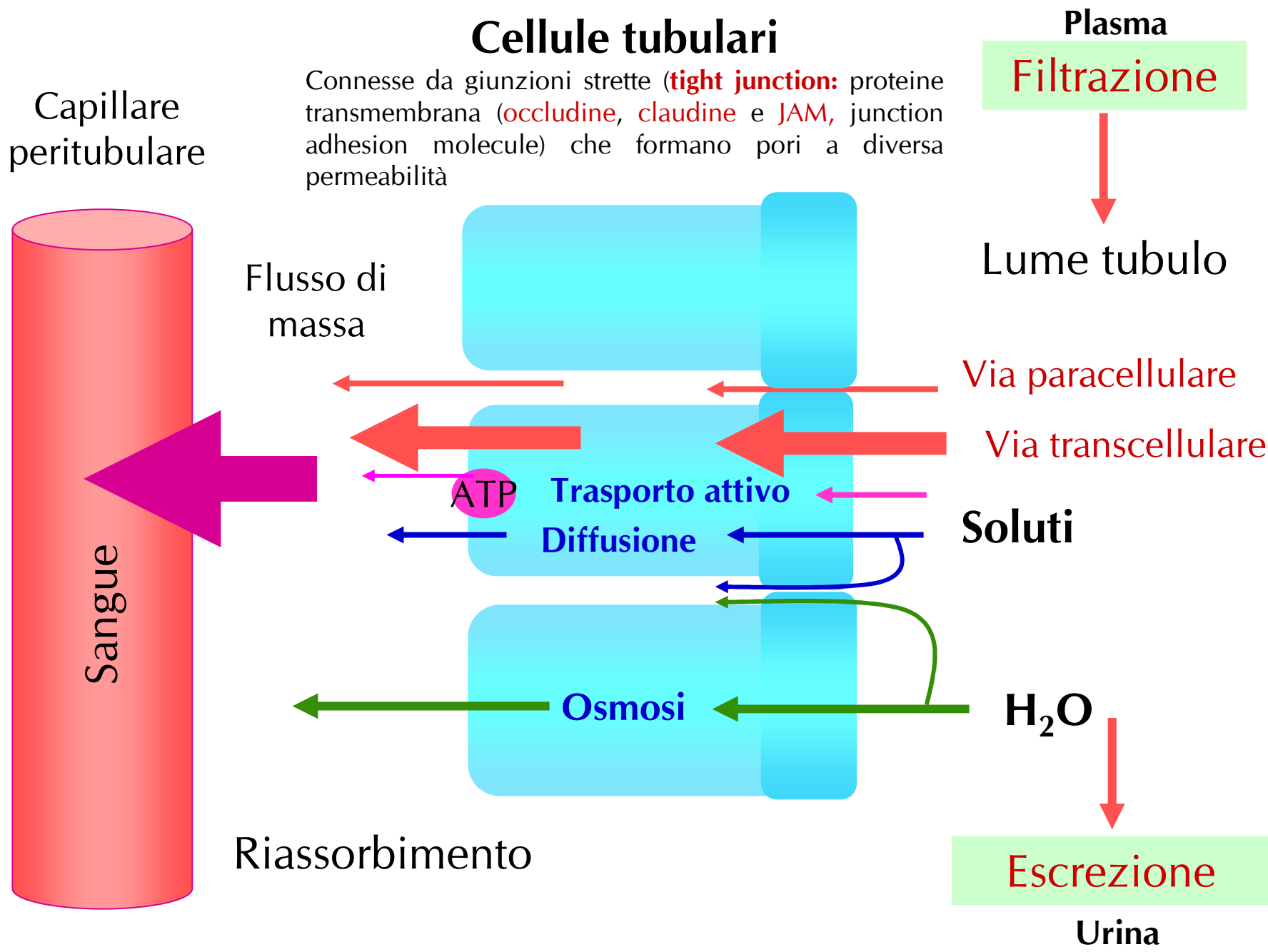
Trasporto passivo

- Riassorbimento per **diffusione** dipende dal gradiente di concentrazione ed elettrico (per gli ioni) tra lume - c. tubulare - interstizio.
- Riassorbimento H₂O per **osmosi** dipende dal gradiente osmotico. L'H₂O trasporta soluti (**drenaggio del solvente**).

Trasporto attivo

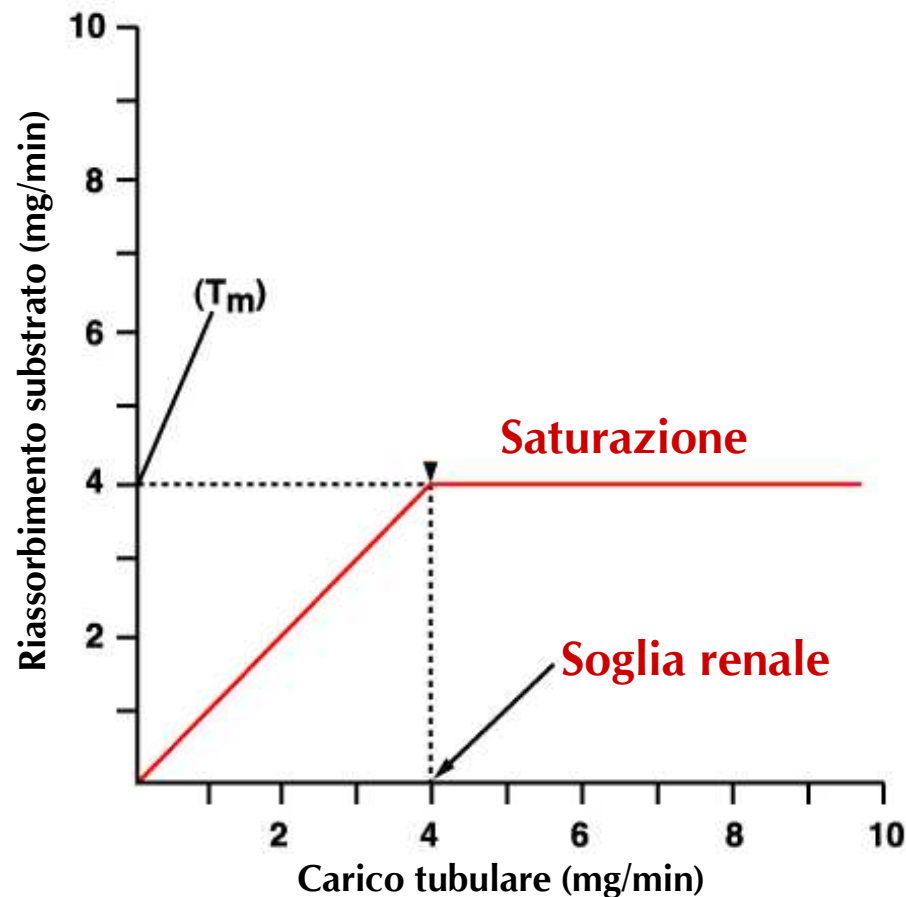
- **Primario:** accoppiato direttamente ad una fonte di energia (idrolisi di ATP). Pompa ATPasi Na⁺/K⁺ attiva in quasi tutto il tubulo renale.
- **Secondario:** l'energia deriva dal movimento di un altro soluto, accoppiato direttamente ad una fonte di energia (**Meccanismi di co-trasporto e contro-trasporto**).

Il riassorbimento di peptidi, piccole proteine e macromolecole avviene per **pinocitosi**. La membrana tubulare esprime anche carrier per peptidi a catena breve (PEPT1-T2)



Trasporto massimo

- Per le sostanze riassorbite con meccanismo attivo, esiste un limite alla velocità di riassorbimento (**trasporto massimo, T_m**) dovuto alla saturazione dei sistemi di trasporto.
- Si ha saturazione quando il **carico tubulare** ($P_s \times VFG$) supera la disponibilità del trasportatore. Il valore di **carico tubulare** al quale si ha saturazione è detto **soglia renale**.



Trasporto tempo-gradiente dipendente

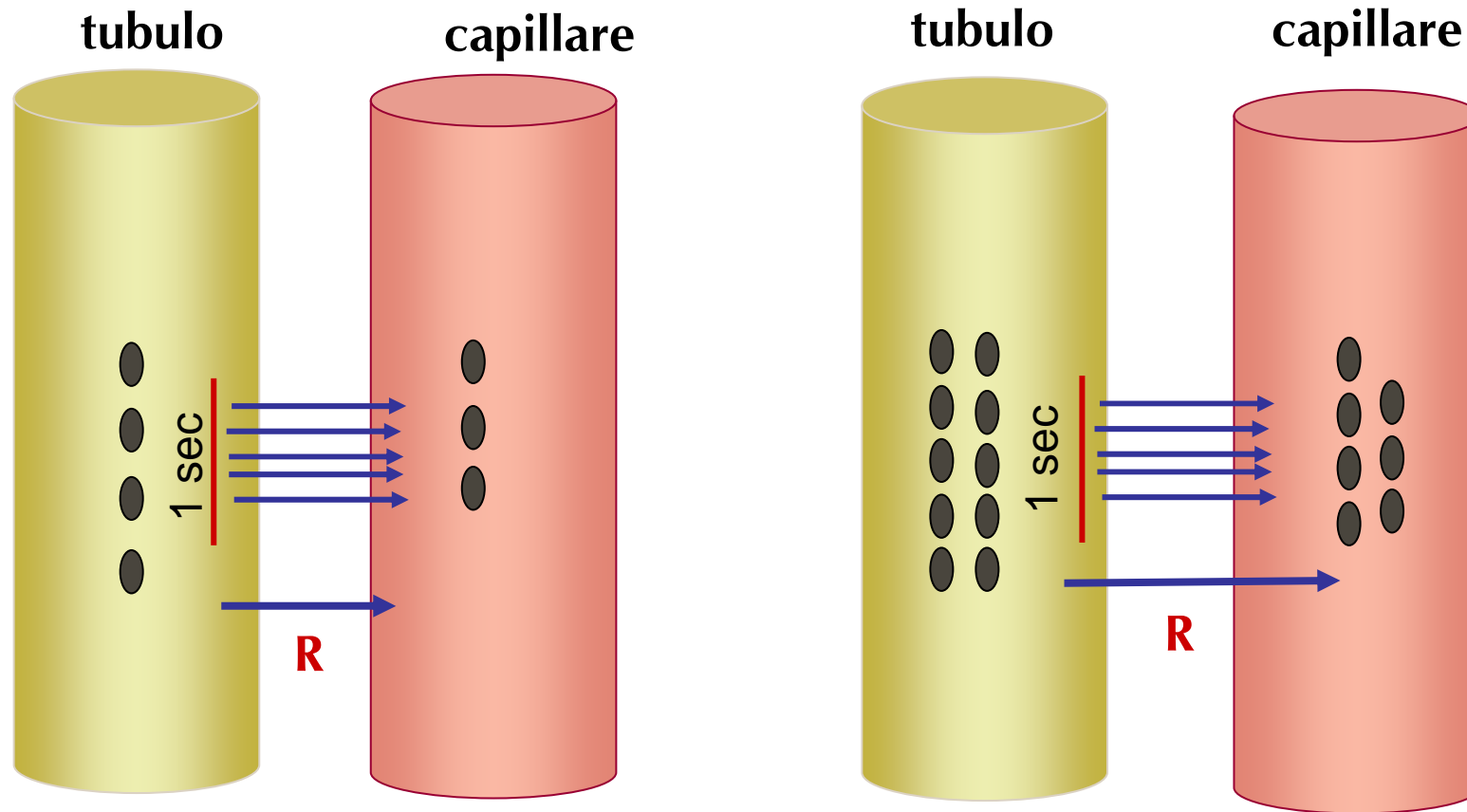
Le sostanze riassorbite passivamente (**diffusione**) non hanno T_m e la velocità di trasporto dipende da:

- Gradiente elettro-chimico
- Permeabilità selettiva della membrana cellulare
- Tempo di permanenza nel tubulo del liquido contenente il soluto (dipendente dalla velocità di flusso tubulare e quindi dalla VFG):

↑velocità ➔ ↓riassorbimento

↓velocità ➔ ↑riassorbimento

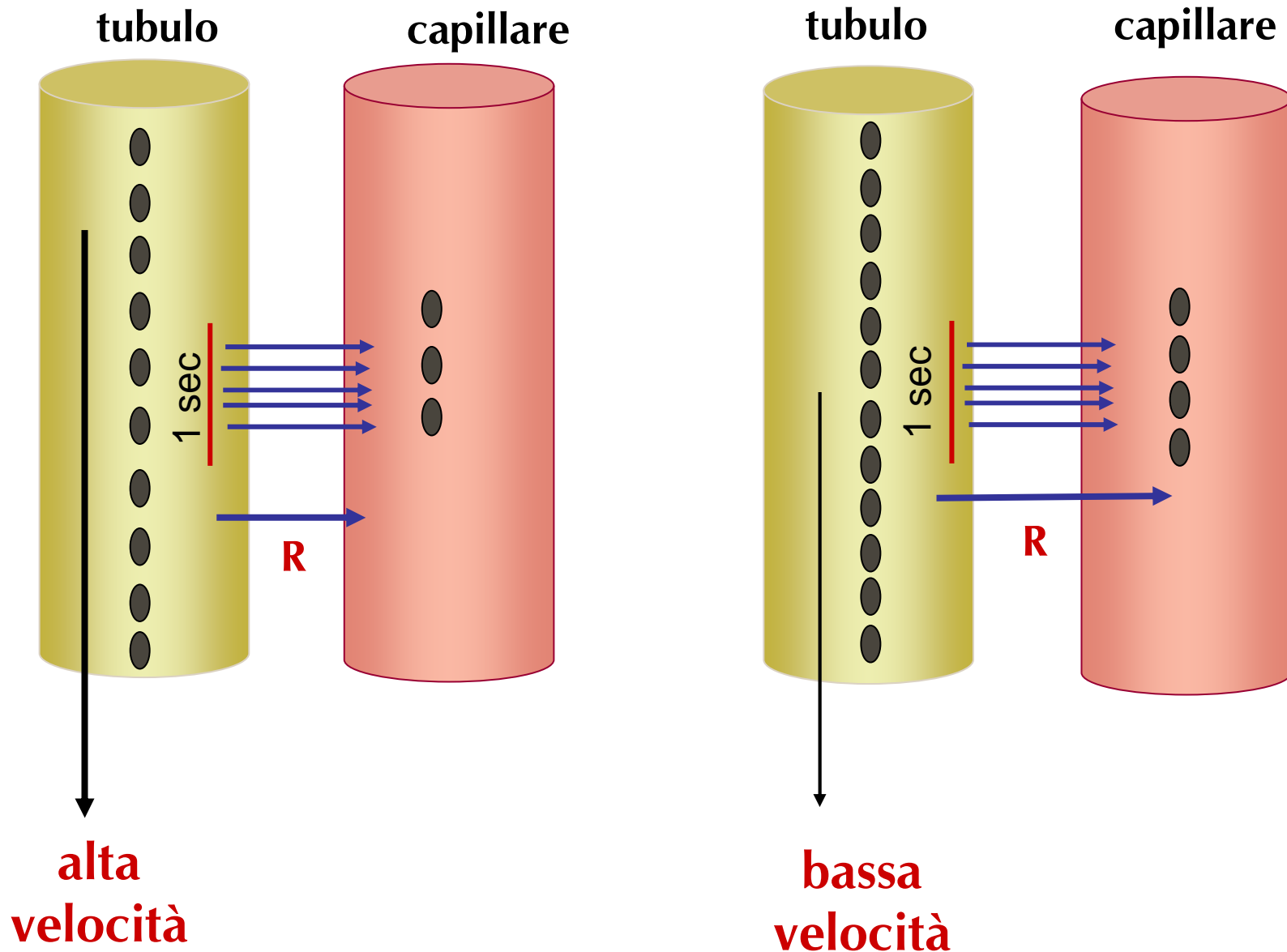
Effetto concentrazione sulla quantità di sostanza riassorbita



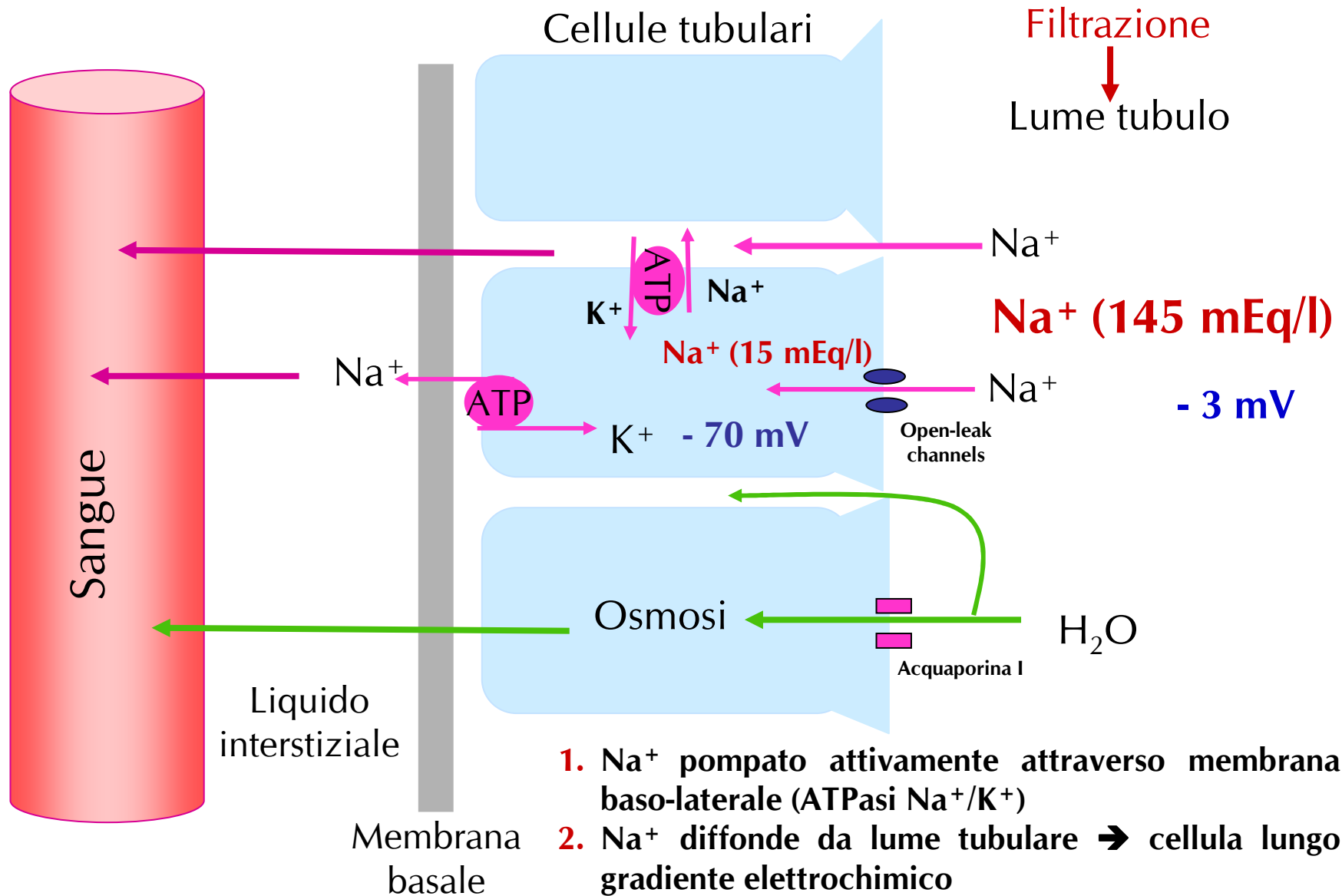
**Bassa
concentrazione**

**Alta
concentrazione**

Effetto velocità di flusso (VFG) sulla quantità di sostanza riassorbita



Riassorbimento Na^+ (trasporto attivo primario)



1. Na^+ pompato attivamente attraverso membrana baso-laterale (ATPasi Na^+/K^+)
2. Na^+ diffonde da lume tubulare \rightarrow cellula lungo gradiente elettrochimico
3. Riassorbimento Na^+ \rightarrow gradiente osmotico \rightarrow riassorbimento H_2O \rightarrow riassorbimento passivo soluti (Cl^- , Urea).

Il **riassorbimento attivo di Na^+** è assicurato dalla ATPasi Na^+/K^+ lungo la maggior parte del nefrone.

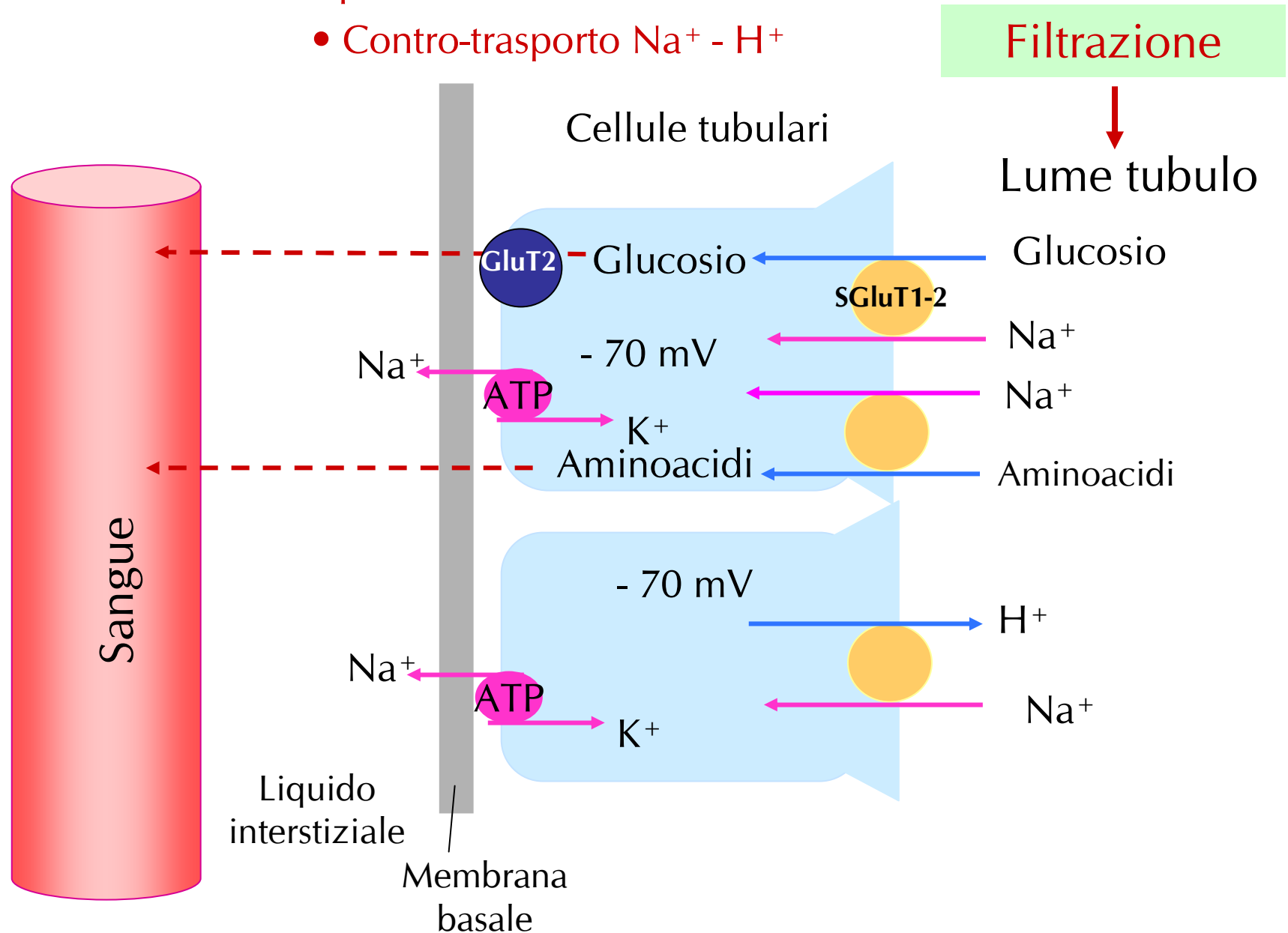
Nel tubulo prossimale il riassorbimento di elevate quantità di Na^+ dipende anche da:

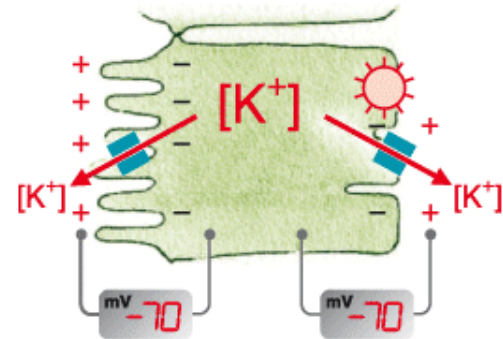
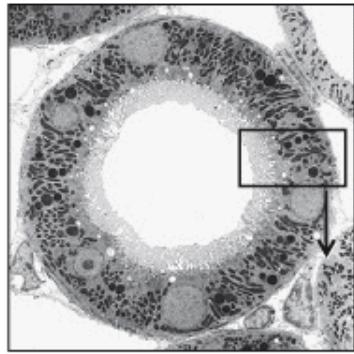
➤ elevata superficie della membrana luminale (aumentata dalla presenza di orletto a spazzola)

➤ presenza di **carrier per il Na^+** che assicurano la diffusione facilitata. Il potenziale elettrochimico generato dalla ATPasi Na^+/K^+ è utilizzato per guidare diversi sistemi di **co-trasporto**: riassorbimento accoppiato **Na^+ -Glucosio** (**SGLUT2**, primo segmento t. prossimale, **SGLUT1**, secondo segmento t. prossimale), **Na^+ -Aminoacidi**, **Na^+ -Fosfato**, **Na^+ -Lattato** e di **contro-trasporto**: riassorbimento **Na^+** accoppiato a secrezione **H^+**

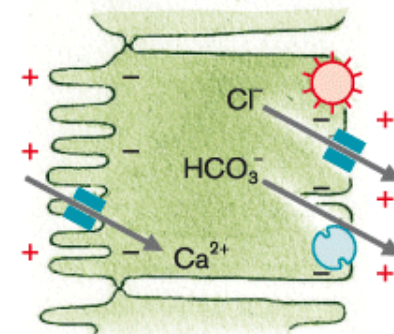
Trasporto attivo secondario

- Co-trasporto Na^+ - Glucosio/Aminoacidi
- Contro-trasporto Na^+ - H^+

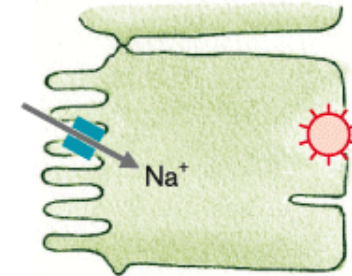




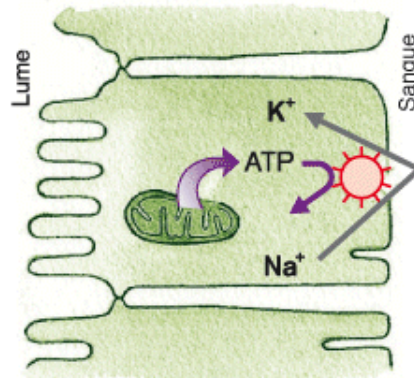
2 $\Delta[K^+]$ genera potenziale di membrana E_m



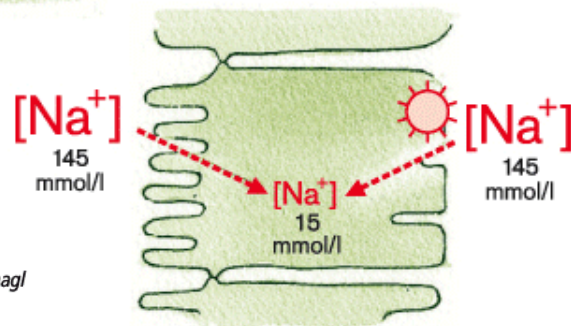
4 $E_m - E_x =$ Forza elettrica



6 Diffusione di Na^+ attraverso canali

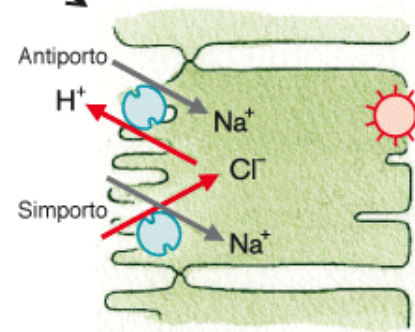


1 Na^+K^+ -ATPasi

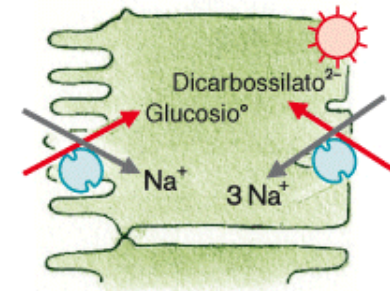


3 $\Delta[Na^+] =$ Forza chimica per il Na^+

E_m e $\Delta[Na^+]$ spingono Na^+ nella cellula

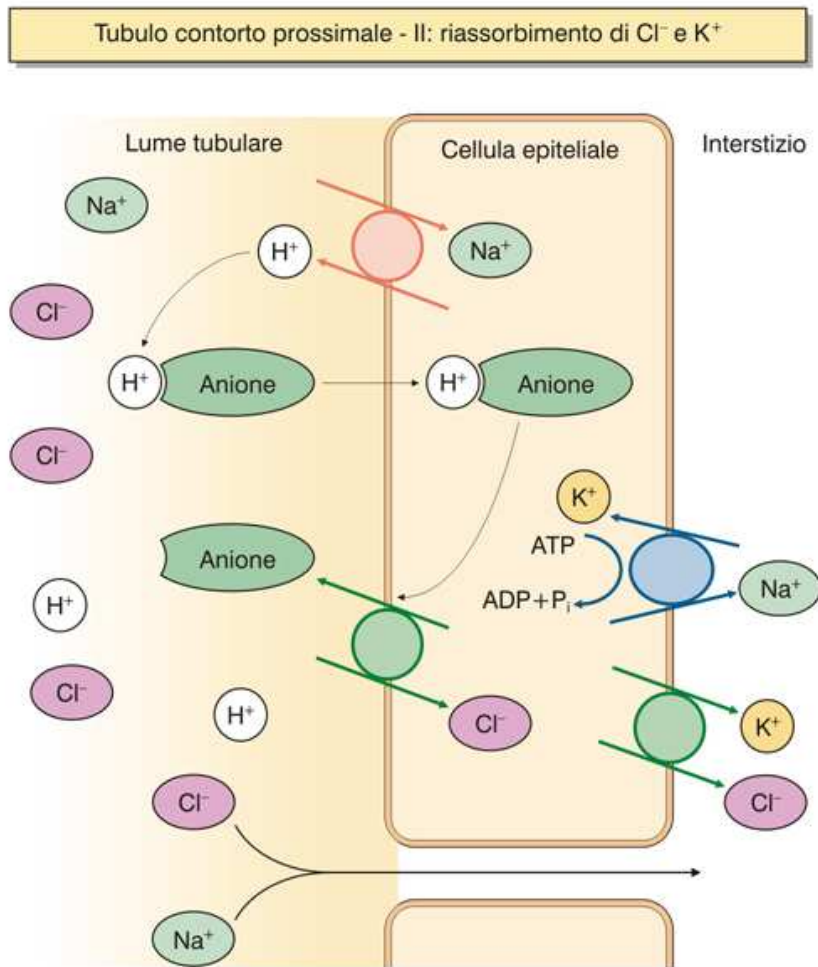


5 Trasporto attivo secondario elettro-neutrale



7 Trasporto attivo secondario: co-trasporto elettrogenico con Na^+

I sistemi di trasporto dei soluti e la composizione del liquido tubulare sono diversi nella porzione iniziale e terminale del tubulo prossimale



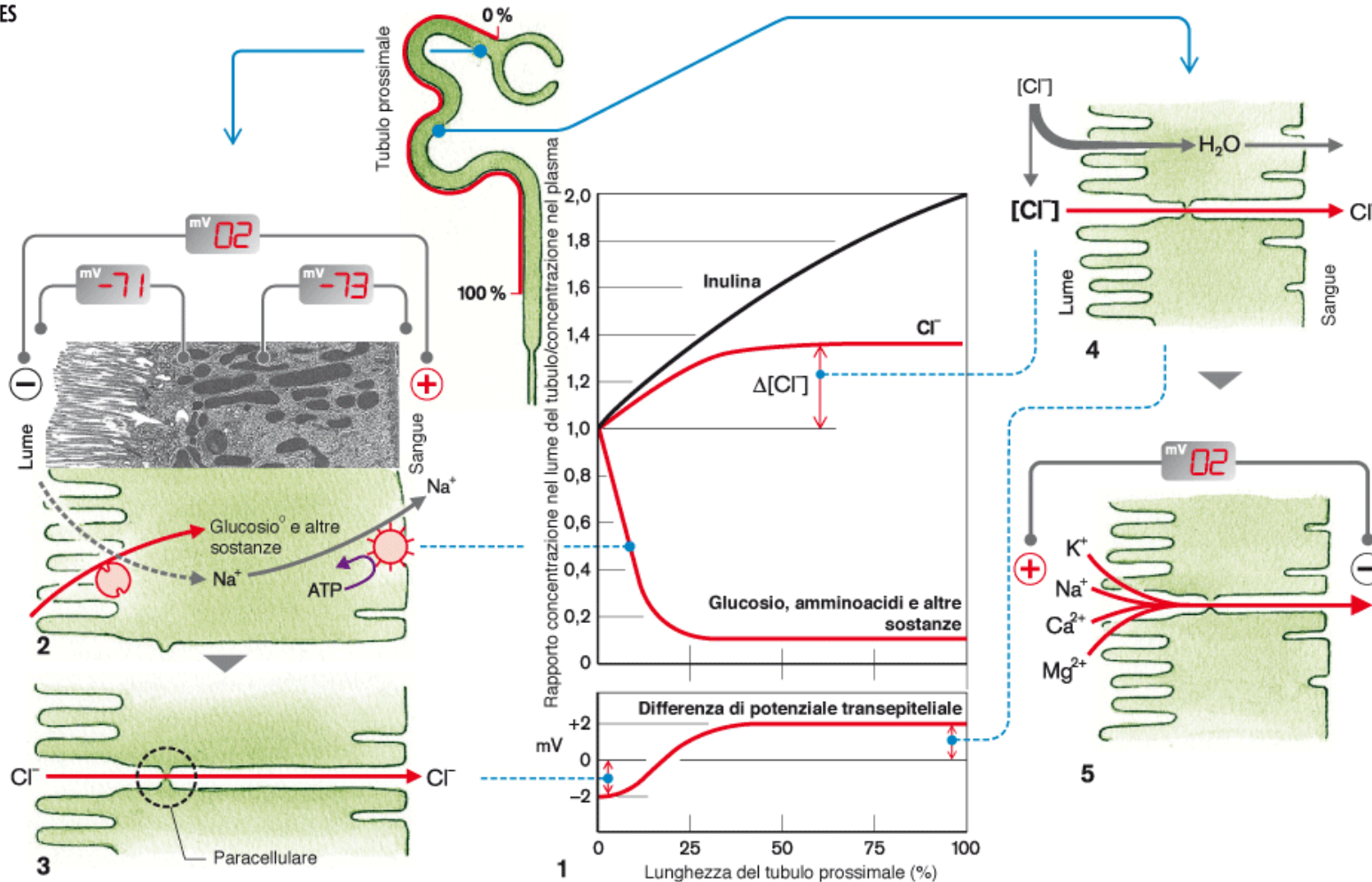
© 2005 edi.ermes milano

Anioni: formiato, ossalato, solfato

➤ **Prima metà tubulo prossimale:** riassorbimento Na^+ in co-trasporto con Glucosio (SGLUT2), Aminoacidi, Fosfato, Lattato e contro-trasporto con H^+ .

➤ **Seconda metà tubulo prossimale:** riassorbimento associato Na^+ e Cl^- .

- Contro-trasporti Na^+ - H^+ e Cl^- - A^-
- Riassorbimento passivo per via paracellulare: Cl^- spinto da elevata concentrazione creatasi nella prima metà del tubulo per maggior riassorbimento di H_2O crea un potenziale transcellulare che favorisce riassorbimento di cationi (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}).



Nella prima parte del tubulo, il riassorbimento di Na⁺, Glu e AA genera un potenziale transepiteliale con lume negativo (1-2 mV), che favorisce il riassorbimento di Cl⁻. Poichè il riassorbimento di Cl⁻ è ritardato rispetto a quello di H₂O, nella seconda parte del tubulo prossimale la concentrazione luminale di Cl⁻ aumenta, creando un gradiente per il riassorbimento di Cl⁻ e conseguente inversione del potenziale transepiteliale che diventando + favorisce il riassorbimento di cationi come Na⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺.

Il riassorbimento di Na^+ è tempo-gradiente dipendente.

Non ha T_m , perché la massima capacità di trasporto della pompa Na^+-K^+ è notevolmente superiore alla velocità di riassorbimento del Na^+ e quindi non va incontro a saturazione.

La velocità di riassorbimento del Na^+ aumenta con:

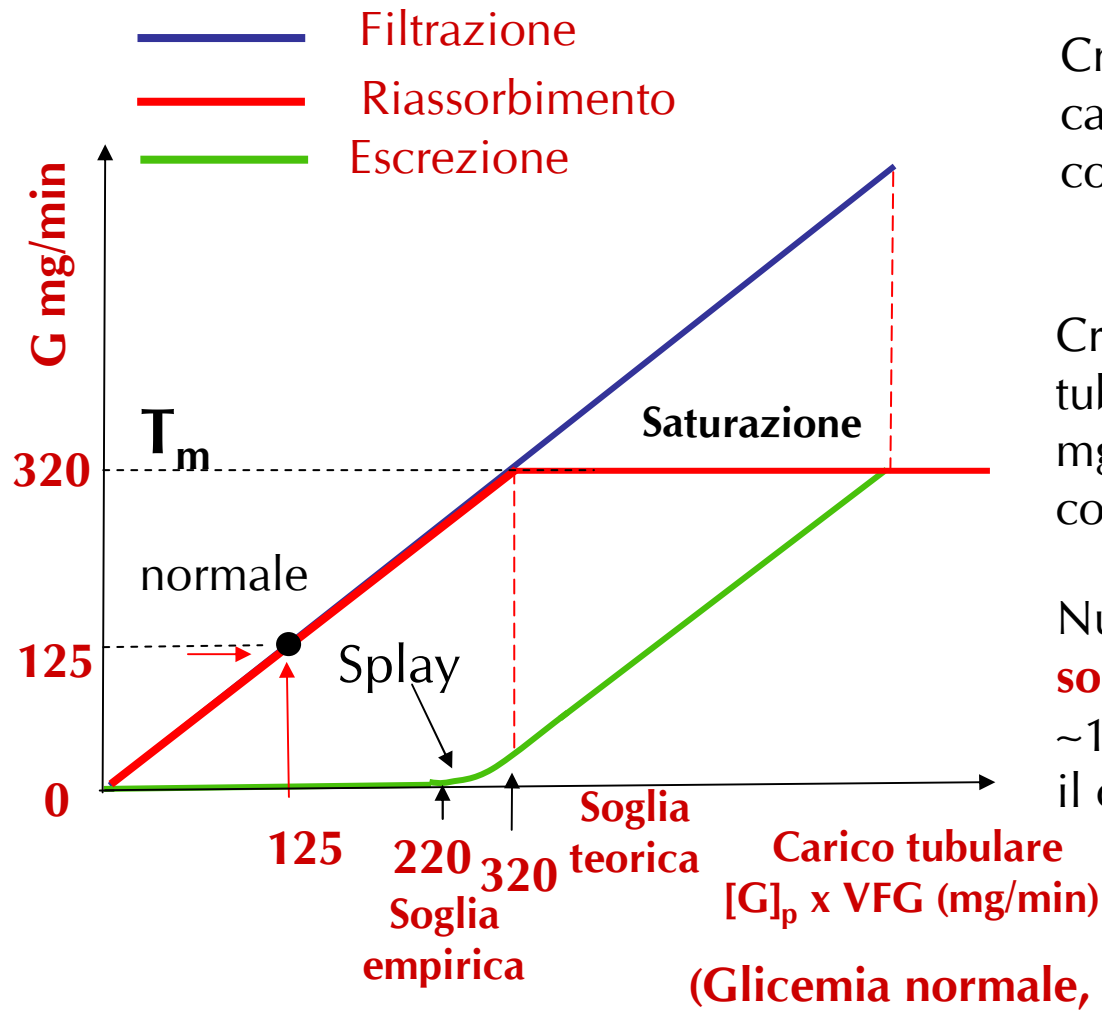
- $\uparrow[\text{Na}^+]$
- \downarrow velocità di flusso del liquido tubulare ($\downarrow\text{VFG}$)

Trasporto massimo

La velocità di riassorbimento delle sostanze che utilizzano il trasporto attivo secondario presenta un limite (T_m) dovuto alla saturazione dei sistemi di trasporto.

Il valore di **carico tubulare** ($P_s \times \text{VFG}$) al quale si ha saturazione è detto **soglia renale**.

Glucosio e T_m



Filtrazione

Cresce linearmente al crescere del carico tubulare, quindi, con VFG costante all'aumentare di $[G]_p$.

Riassorbimento

Cresce linearmente con il carico tubulare e raggiunto il T_m (320-375 mg/min, $[G]_p = 2.5-3$ mg/ml) rimane costante.

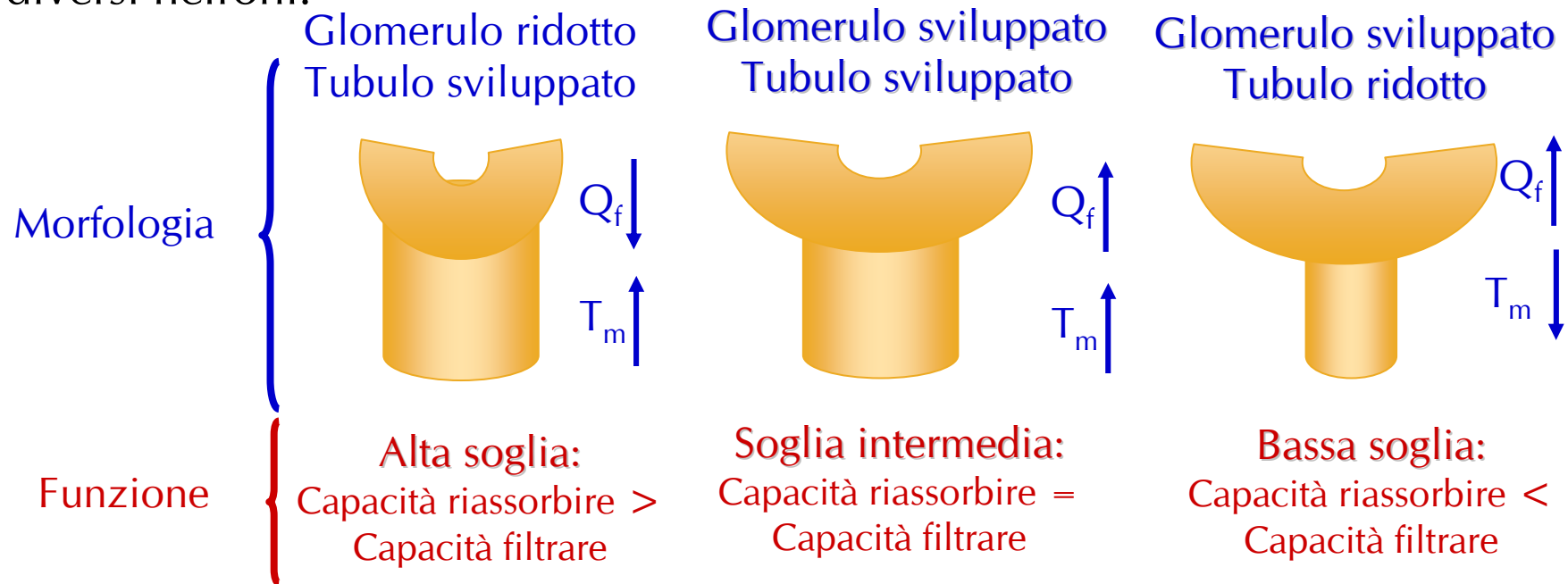
Escrezione

Nulla fino al raggiungimento della **soglia renale** (220 mg/min, $[G]_p = \sim 1.8$ mg/ml), cresce linearmente con il carico tubulare.

Soglia empirica - Soglia teorica

La soglia empirica (S_E) non coincide con quella teorica (S_T): $S_E < S_T$ per ragioni morfologico-funzionali e biochimiche.

➤ **Ragione morfologica e funzionale:** eterogeneità nello sviluppo glomerulare (**entità filtrazione**) rispetto allo sviluppo tubulare (**entità riassorbimento**) nei diversi nefroni.



➤ **Ragione biochimica:** legge d'azione di massa per equazione $G + C = GC$.

- Se $[G] \ll [C]$ tutto G combinato con $C \rightarrow Q_e = 0$ **molte molecole C libere**
- Se $[G] \cong [C]$ non tutto G combinato con $C \rightarrow Q_e > 0$ **alcune molecole C libere**
- Se $[G] \gg [C]$ tutto C saturato, G in eccesso $\rightarrow Q_e \gg 0$

Secrezione

- Aggiunge sostanze al liquido tubulare e ne accelera l'eliminazione dall'organismo.
- Avviene con meccanismo **passivo** o **attivo** (caratterizzato da T_m).
- Nel tubulo prossimale operano sistemi di trasporto poco specifici, che permettono la secrezione di anioni e cationi organici.

ENDOGENE:

Ioni H^+

Anioni: Formiato, Ossalato, Urati, anioni degli acidi biliari, ecc.

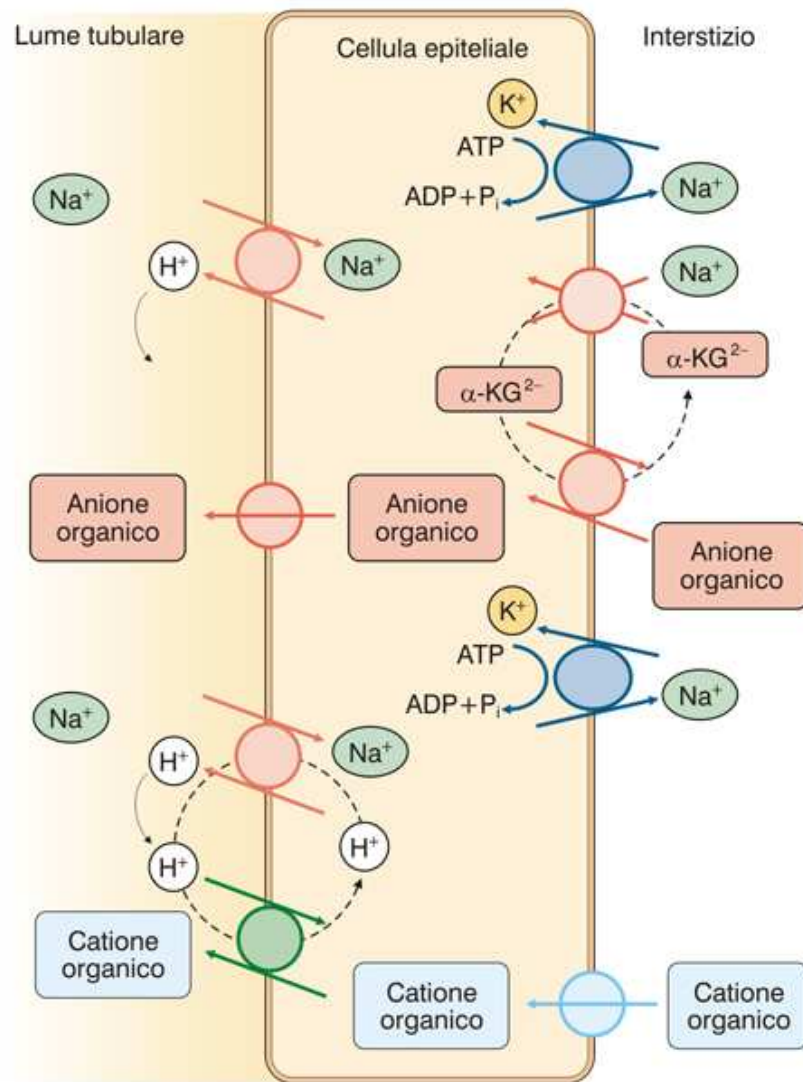
Cationi: Creatinina, istamina, dopamina, adrenalina, acetilcolina

ESOGENE:

Anioni: PAI, Farmaci: antibiotici (penicilline, cefalosporine), salicilati, FANS, ecc.

Cationi: Farmaci: morfina, atropina, cimetidina, ranitidina, ecc.

Tubulo contorto prossimale - III: secrezione di anioni e cationi organici



© 2005 edi.ermes milano

AO: Ingresso nella cellula, a livello della membrana basale, dipende dallo scambio con α -ketoglutarato (α -KG²⁻, derivato dal metabolismo del glutammato) guidato dall'azione di un co-trasporto con il Na⁺. Il trasferimento dalla cellula al liquido tubulare avviene in gran parte per diffusione facilitata e contro-trasporto con il Cl⁻.

CO: Ingresso nella cellula, a livello della membrana basale, per diffusione facilitata (carrier) favorita dalla negatività intracellulare. Il trasporto attraverso la membrana luminale è mediato da un contro-trasporto H⁺-CO.

Sia gli anioni che i cationi organici competono tutti per lo stesso trasportatore. Quindi, l'elevata concentrazione plasmatica di uno, inibisce la secrezione degli altri, aumentandone il tempo di permanenza nell'organismo

Clearance e T_m

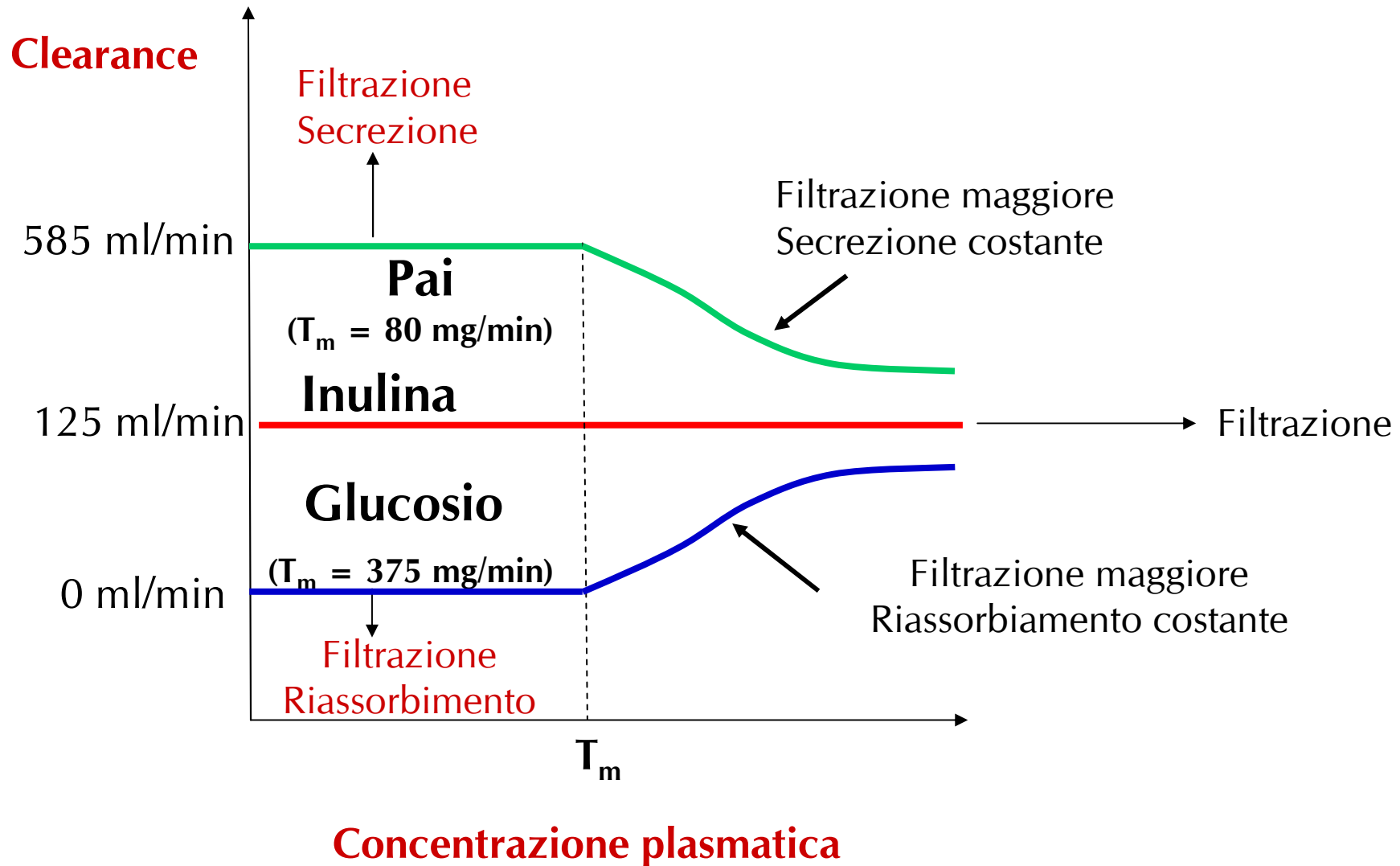
Sostanze riassorbite con un T_m hanno $C < C_i$ (VFG)

Quando la concentrazione plasmatica della sostanza aumenta e viene superato il T_m , la quantità di sostanza in eccesso che non può essere riassorbita viene escreta nelle urine, quindi la C_s aumenta e tende alla C_i (VFG)

Sostanze secrete con un T_m hanno $C > C_i$ (VFG)

Quando la concentrazione plasmatica della sostanza aumenta e viene superato il T_m , la quantità di sostanza in eccesso che non può essere secreta rimane nel sangue, quindi la C_s diminuisce e tende alla C_i (VFG)

Clearance e T_m (limite di riassorbimento o secrezione)



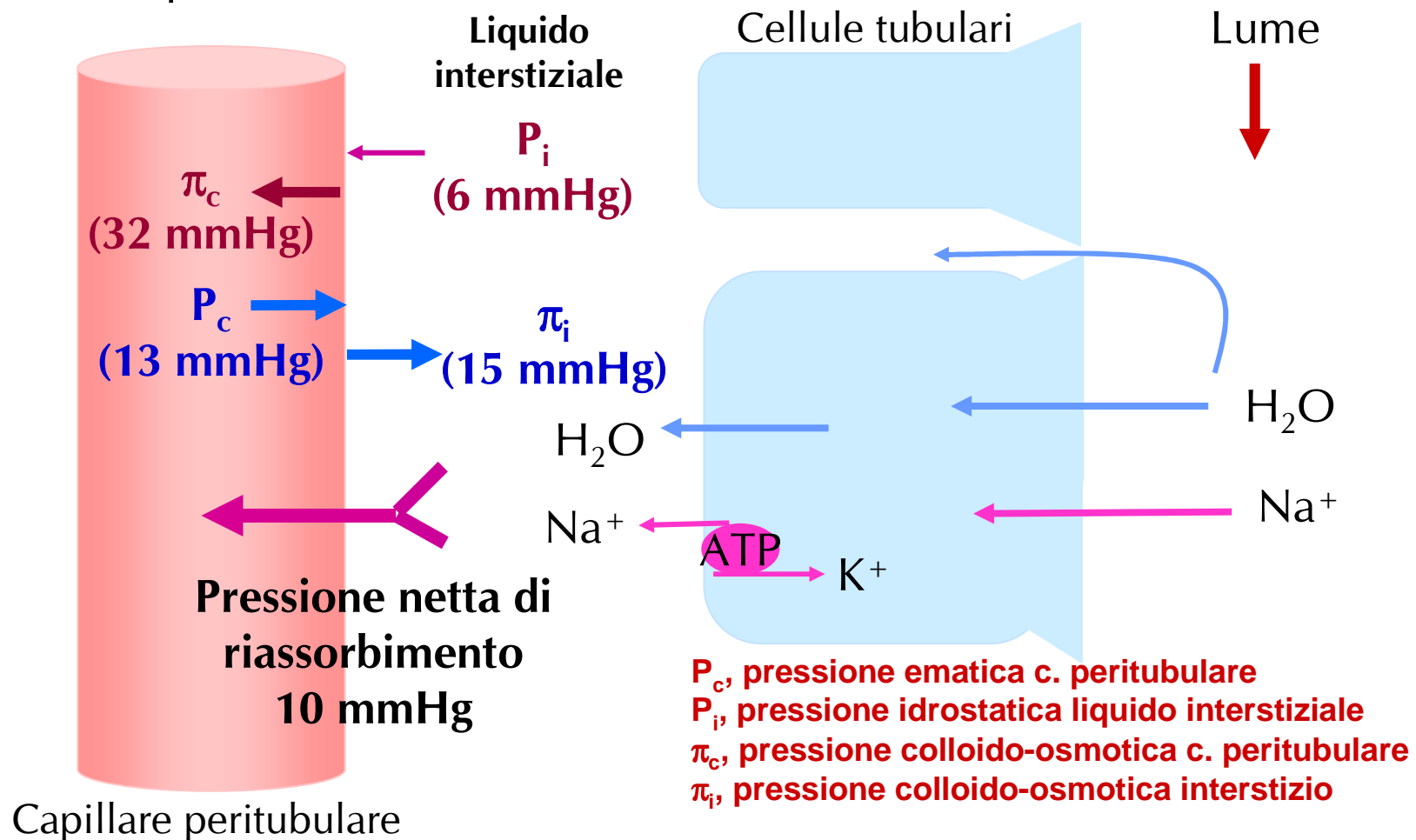
Forze fisiche per il riassorbimento

La velocità di riassorbimento nei capillari peritubulari (124 ml/min) dipende da:

Pressione netta di riassorbimento:

$$(\pi_c + P_i) - (P_c + \pi_i) = 10 \text{ mmHg}$$

Coefficiente di filtrazione K_f (elevato) conduttanza idraulica + estensione superficie capillare



Modificazioni forze fisiche nei capillari peritubulari

$\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ **Riassorbimento**

- $\downarrow R_a$
- $\downarrow R_e$
- $\uparrow P_a$ (in parte compensato dall'autoregolazione renale)

$\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ **Riassorbimento**

- \uparrow concentrazione proteine
- \uparrow FF (VFG/FER)

$\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ **Riassorbimento**

- Una riduzione del riassorbimento nei capillari peritubulari, causato da variazioni di P_c e π_c , modifica le forze fisiche dell'interstizio, determinando minor riassorbimento netto di liquido dal tubulo.
- Aumenta la retro-diffusione di H_2O e soluti nel lume tubulare.

Bilancio glomerulo-tubulare

- Si modifica la **velocità di riassorbimento** (ml/min) in funzione di cambiamenti dell'emodinamica renale, che modificano la VFG e quindi il **carico tubulare** delle diverse sostanze ($VFG \times P_s$).
- Il tubulo prossimale riassorbe una frazione costante del carico tubulare (65%). Quindi, per aumenti o diminuzioni della VFG, la velocità di riassorbimento (ml/min, in valore assoluto) aumenta o diminuisce proporzionalmente.

Filtrazione 100:

Riassorbimento 65, Uscita 35

Filtrazione 200:

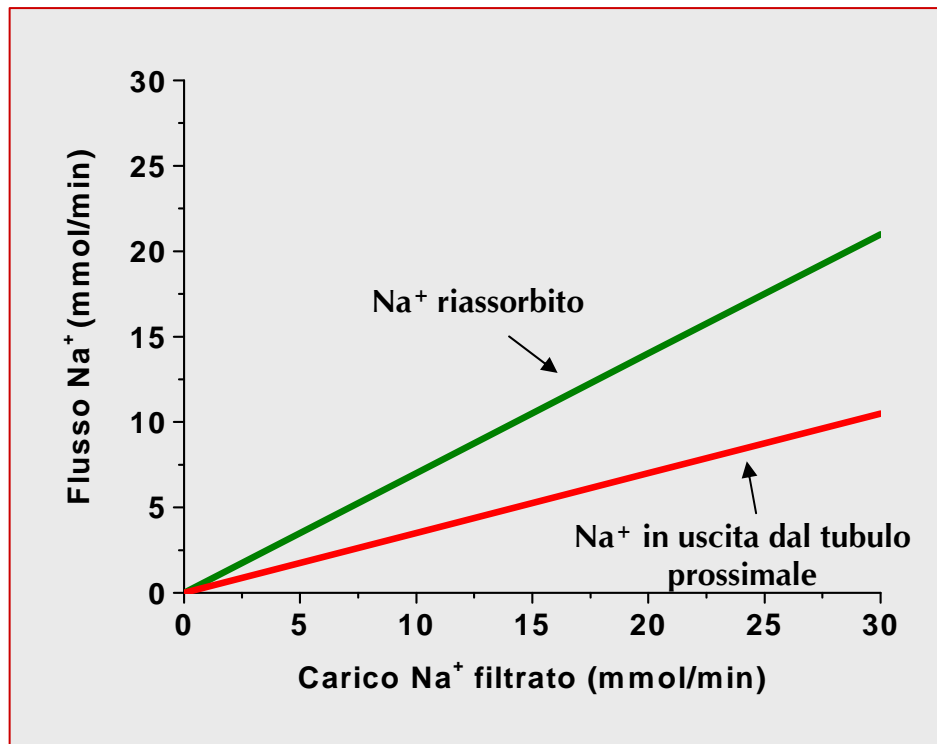
Riassorbimento 130, Uscita 70

Filtrazione 50:

Riassorbimento 32.5, Uscita 17.5

Il bilancio glomerulo-tubulare serve ad impedire un sovraccarico dei segmenti tubulari distali quando aumenta la VFG, per permettere un controllo ottimale dell'eliminazione con l'urina.

Na⁺ e bilancio glomerulo-tubulare



- La **velocità di riassorbimento** del Na⁺ (mmol/min) cambia in funzione di cambiamenti del **carico tubulare** di Na⁺ ($VFG \times P_{Na^+}$).
- Il tubulo prossimale riassorbe una frazione costante del carico tubulare (65%). Quindi, per aumenti o diminuzioni del carico tubulare (\uparrow o \downarrow VFG) la velocità di riassorbimento del Na⁺ (mmol/min, in valore assoluto) aumenta o diminuisce proporzionalmente.

Bilancio glomerulo-tubulare e modificazioni delle forze fisiche nei capillari peritubulari

Nel bilancio G - T il maggior riassorbimento che segue aumenti della VFG dipende dall'elevata π_c determinata dall'aumento di concentrazione proteica.

Questo meccanismo consente di mantenere normale l'escrezione di Na^+ finchè la VFG non torna alla norma, grazie al feedback tubulo-glomerulare.

- Il **bilancio glomerulo-tubulare** costituisce una seconda barriera (la prima è rappresentata dall'autoregolazione renale) per la compensazione di modificazioni spontanee della VFG e la produzione di quantità normali di urina.
- L'attività congiunta del **feedback tubulo-glomerulare**, che impedisce variazioni della VFG, e del **bilancio glomerulo-tubulare** previene variazioni rilevanti del flusso di liquido nei tubuli distali in seguito a variazioni della pressione arteriosa o di altri disturbi che potrebbero perturbare gravemente l'omeostasi del sodio e del volume dei liquidi.