

# 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

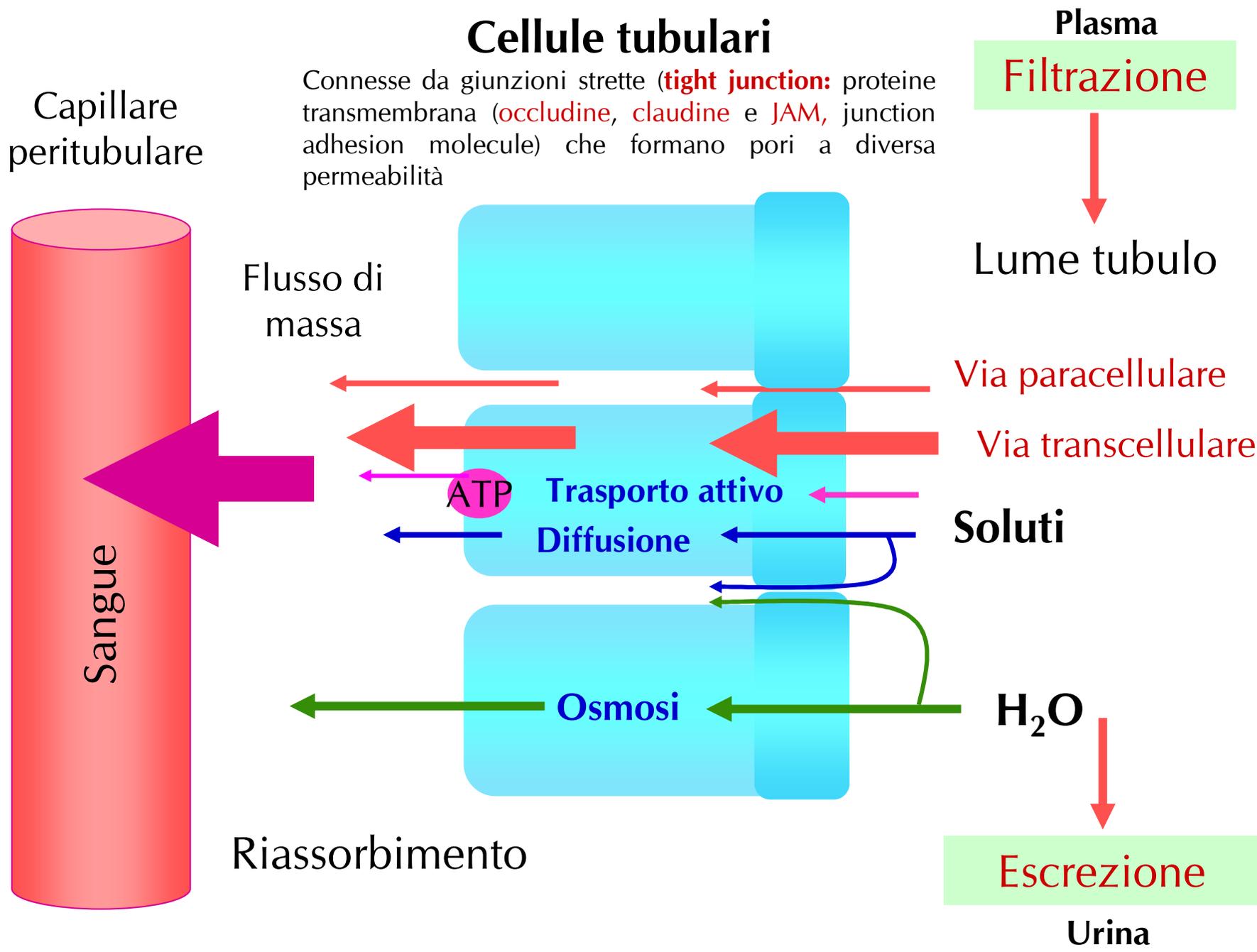
## Trasporto passivo

- Riassorbimento per **diffusione** dipende dal gradiente di concentrazione ed elettrico (per gli ioni) tra lume - c. tubulare - interstizio.
- Riassorbimento H<sub>2</sub>O per **osmosi** dipende dal gradiente osmotico. L'H<sub>2</sub>O trasporta soluti (**drenaggio del solvente**).

## Trasporto attivo

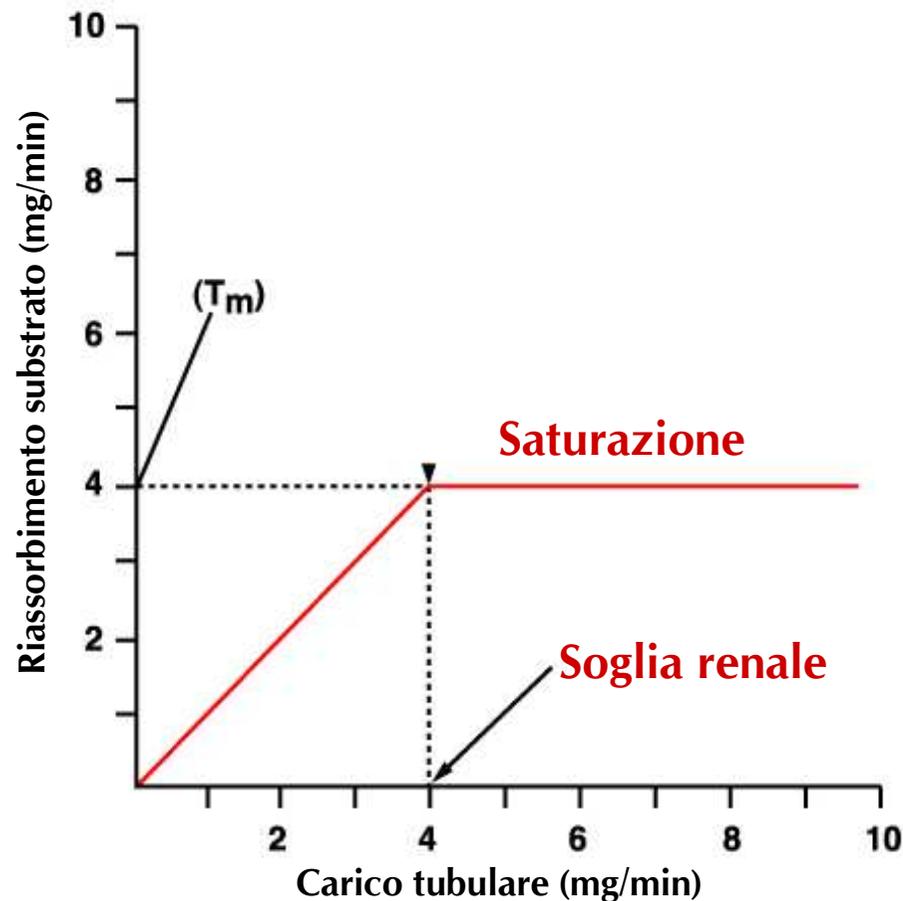
- **Primario:** accoppiato direttamente ad una fonte di energia (idrolisi di ATP). Pompa ATPasi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> attiva in quasi tutto il tubulo renale.
- **Secondario:** l'energia deriva dal movimento di un altro soluto, accoppiato direttamente ad una fonte di energia (**Meccanismi di co-trasporto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

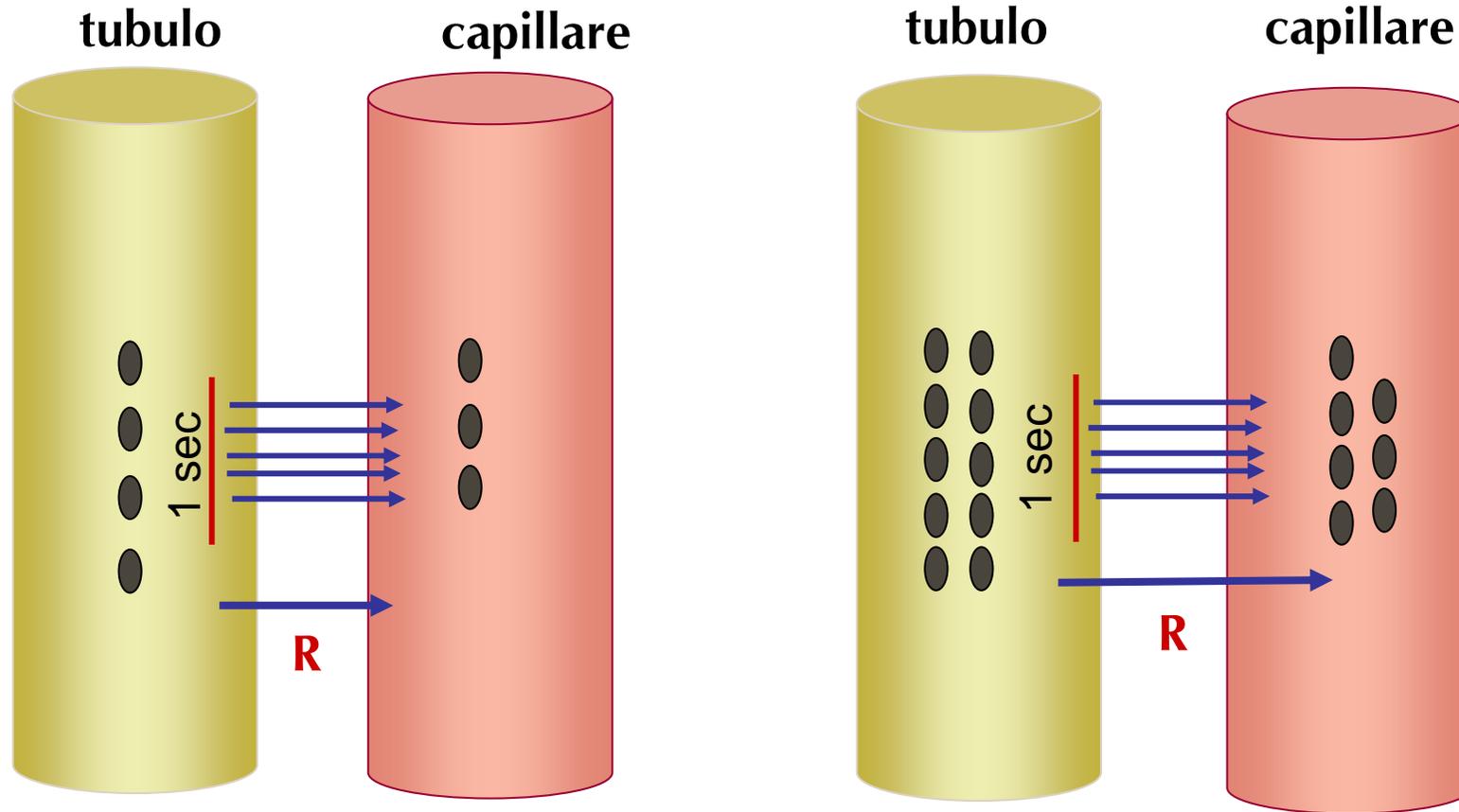
Le sostanze riassorbite passivamente (**diffusione**) non hanno  $T_m$  e la velocità di trasporto dipende da:

- 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

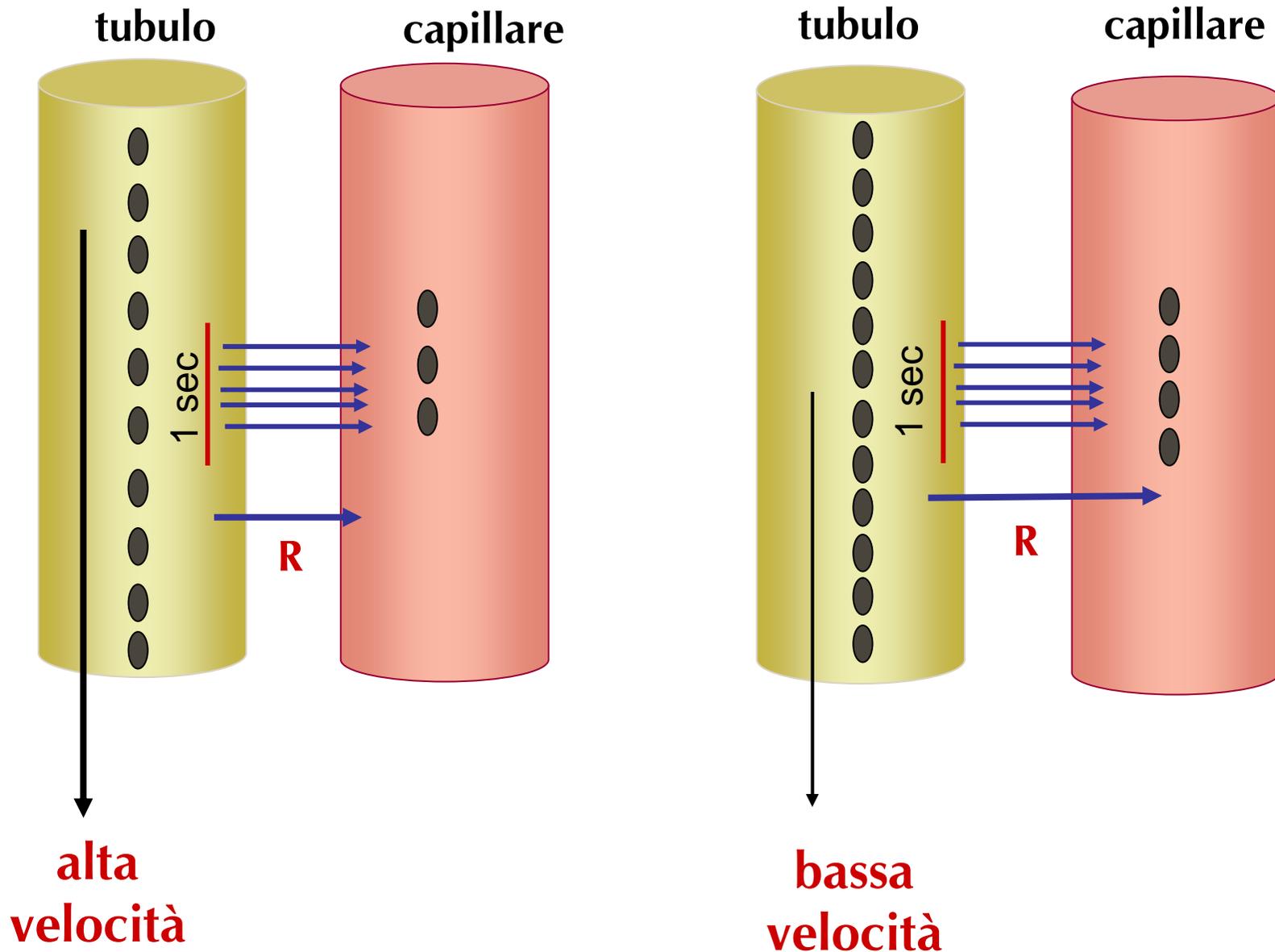
# Effetto concentrazione sulla quantità di sostanza riassorbita



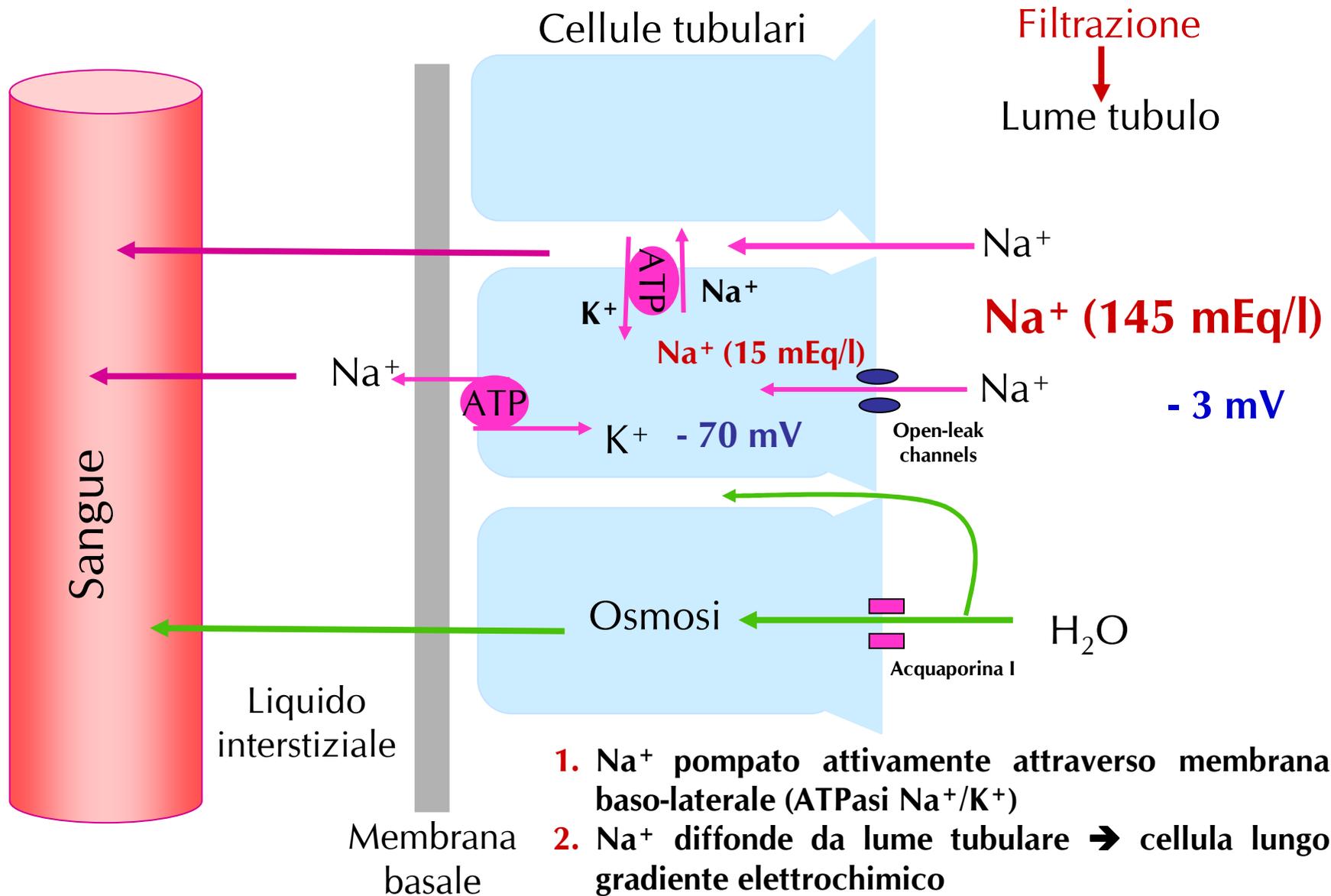
**Bassa  
concentrazione**

**Alta  
concentrazione**

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



# Riassorbimento $\text{Na}^+$ (trasporto attivo primario)



1.  $\text{Na}^+$  pompato attivamente attraverso membrana baso-laterale (ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ )
2.  $\text{Na}^+$  diffonde da lume tubulare  $\rightarrow$  cellula lungo gradiente elettrochimico
3. Riassorbimento  $\text{Na}^+$   $\rightarrow$  gradiente osmotico  $\rightarrow$  riassorbimento  $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$  riassorbimento passivo soluti ( $\text{Cl}^-$ , Urea).

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

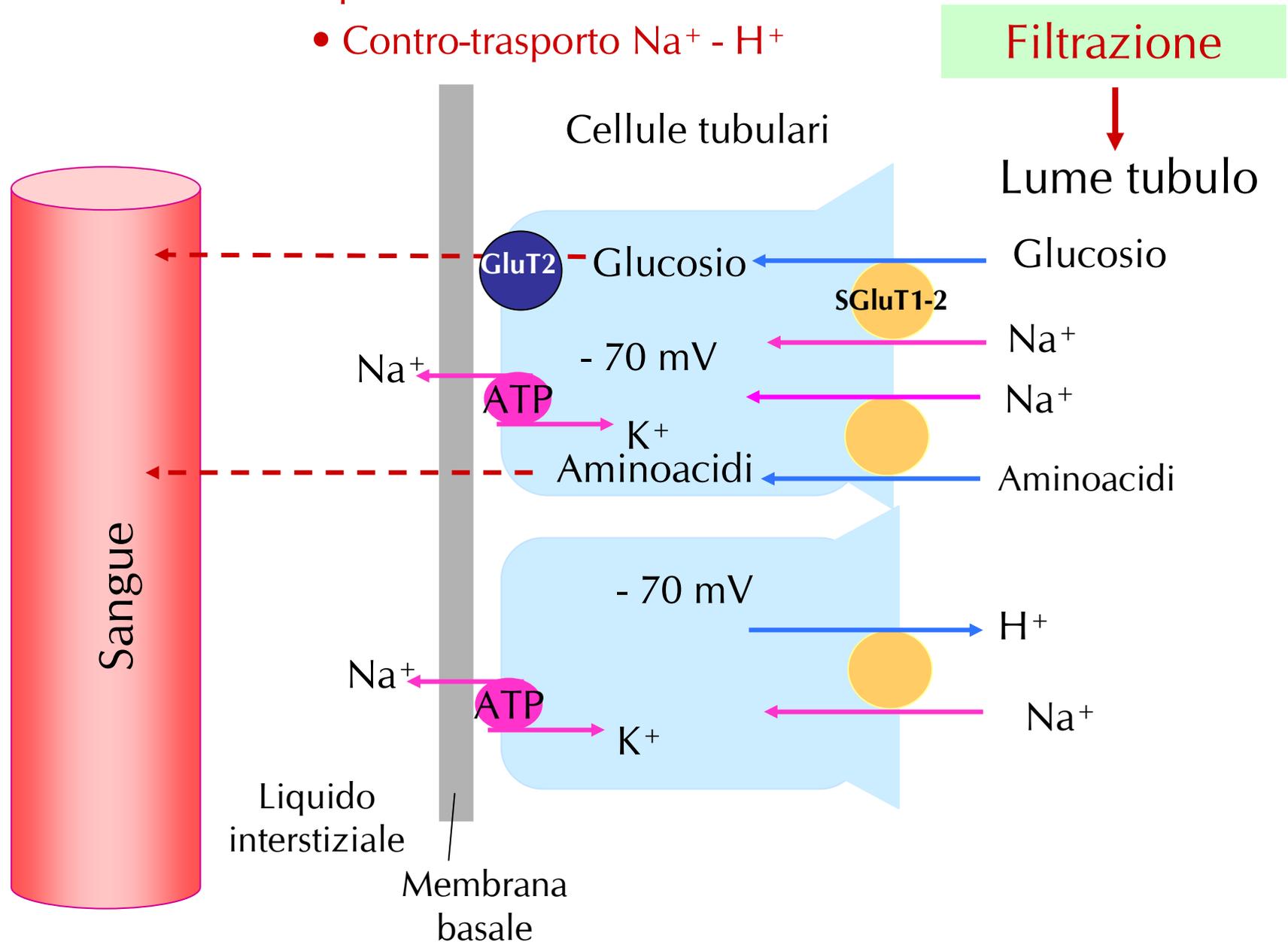
Nel tubulo prossimale il riassorbimento di elevate quantità di  $\text{Na}^+$  dipende anche da:

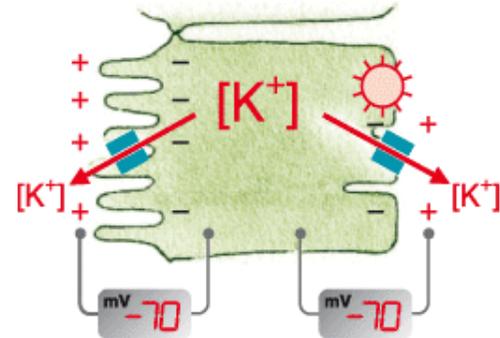
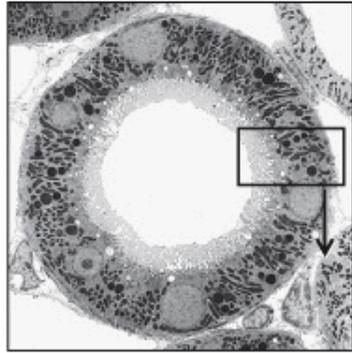
➤ elevata superficie della membrana luminale (aumentata dalla presenza di orletto a spazzola)

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

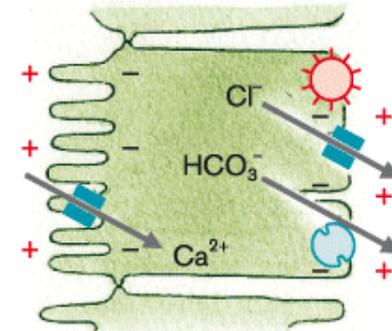
## Trasporto attivo secondario

- Co-trasporto  $\text{Na}^+$  - Glucosio/Aminoacidi
- Contro-trasporto  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$

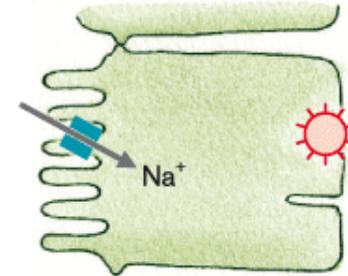




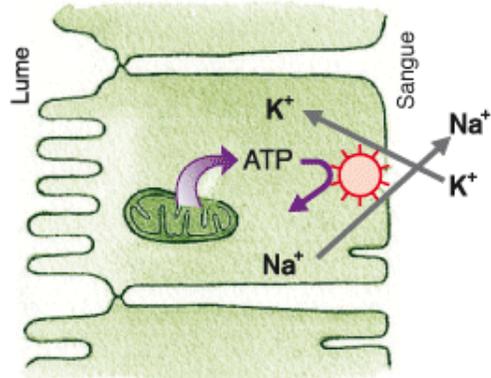
2  $\Delta[K^+]$  genera potenziale di membrana  $E_m$



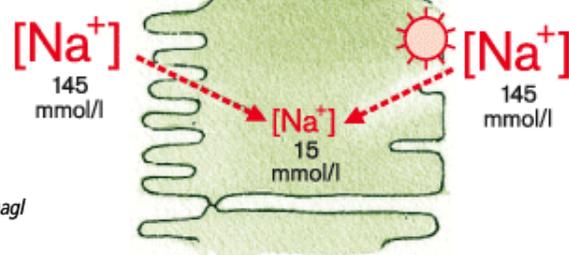
4  $E_m - E_x =$  Forza elettrica



6 Diffusione di  $Na^+$  attraverso canali

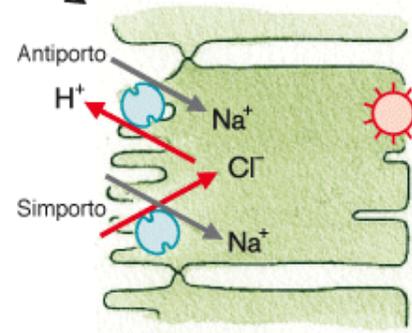


1  $Na^+K^+$ -ATPasi

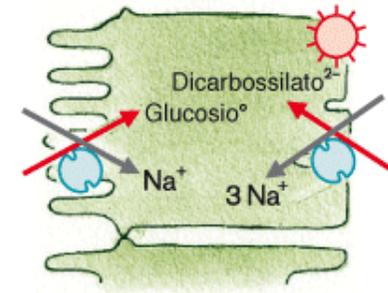


3  $\Delta[Na^+] =$  Forza chimica per il  $Na^+$

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

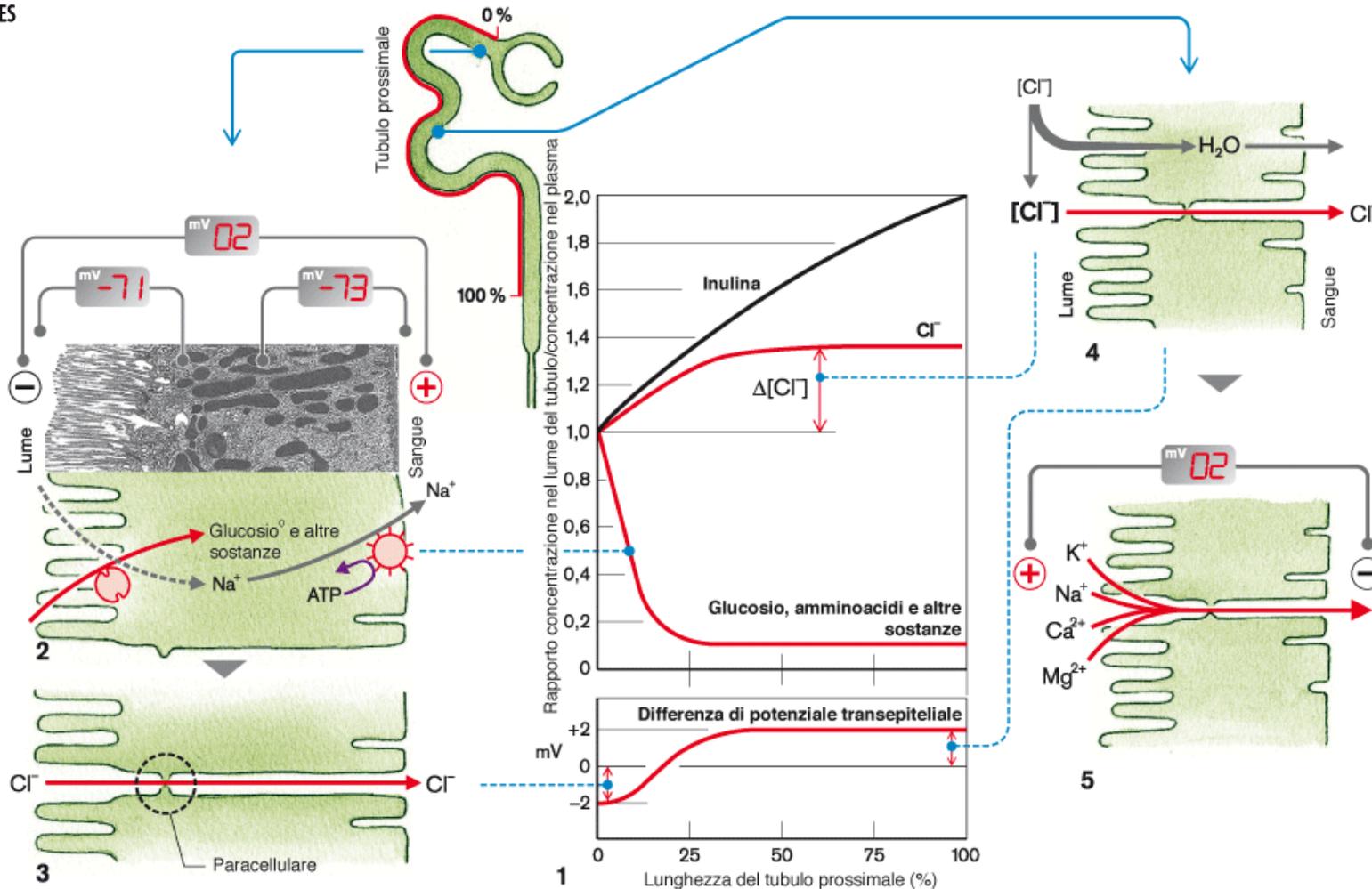


5 Trasporto attivo secondario elettro-neutrale



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





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

**Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  è tempo-gradiente dipendente.**

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

La velocità di riassorbimento del  $\text{Na}^+$  aumenta con:

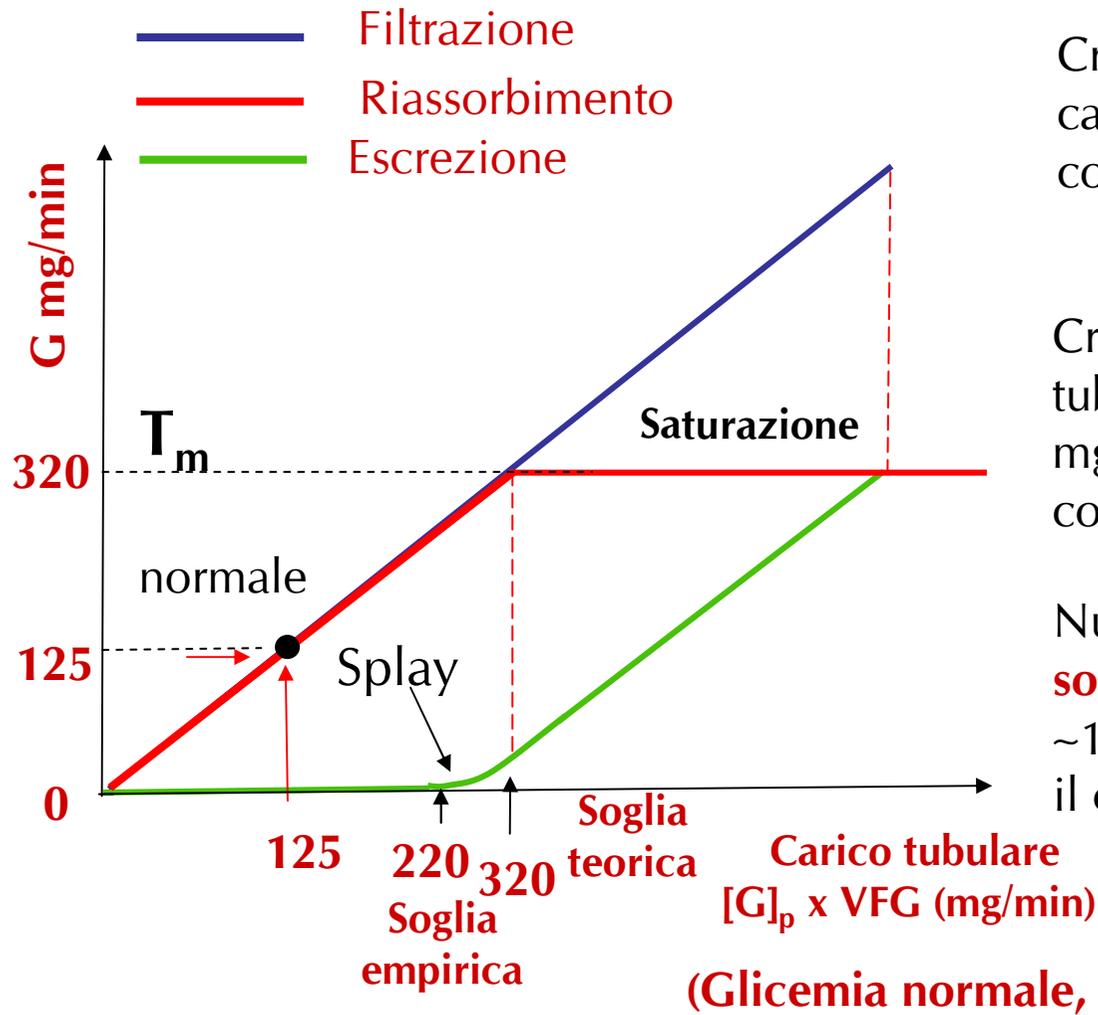
- $\uparrow[\text{Na}^+]$
- $\downarrow$ velocità di flusso del liquido tubulare ( $\downarrow\text{VFG}$ )

### **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.

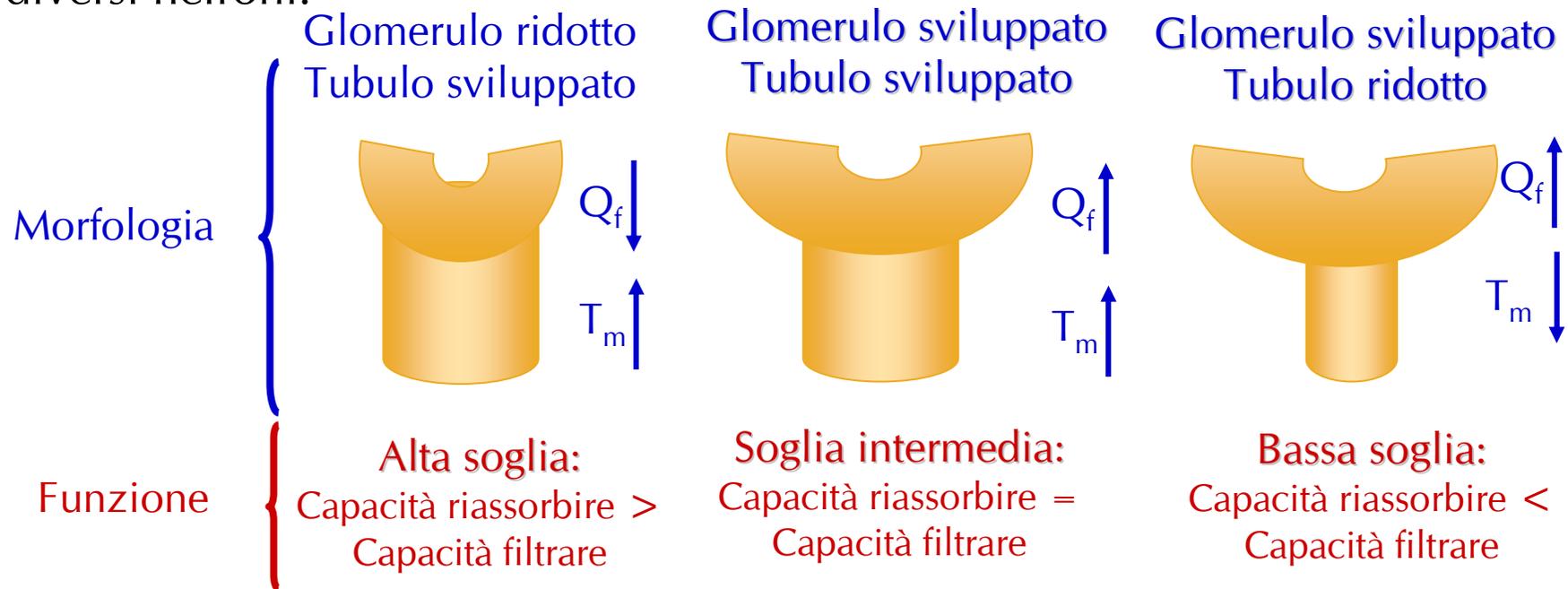
## Escrezione

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.

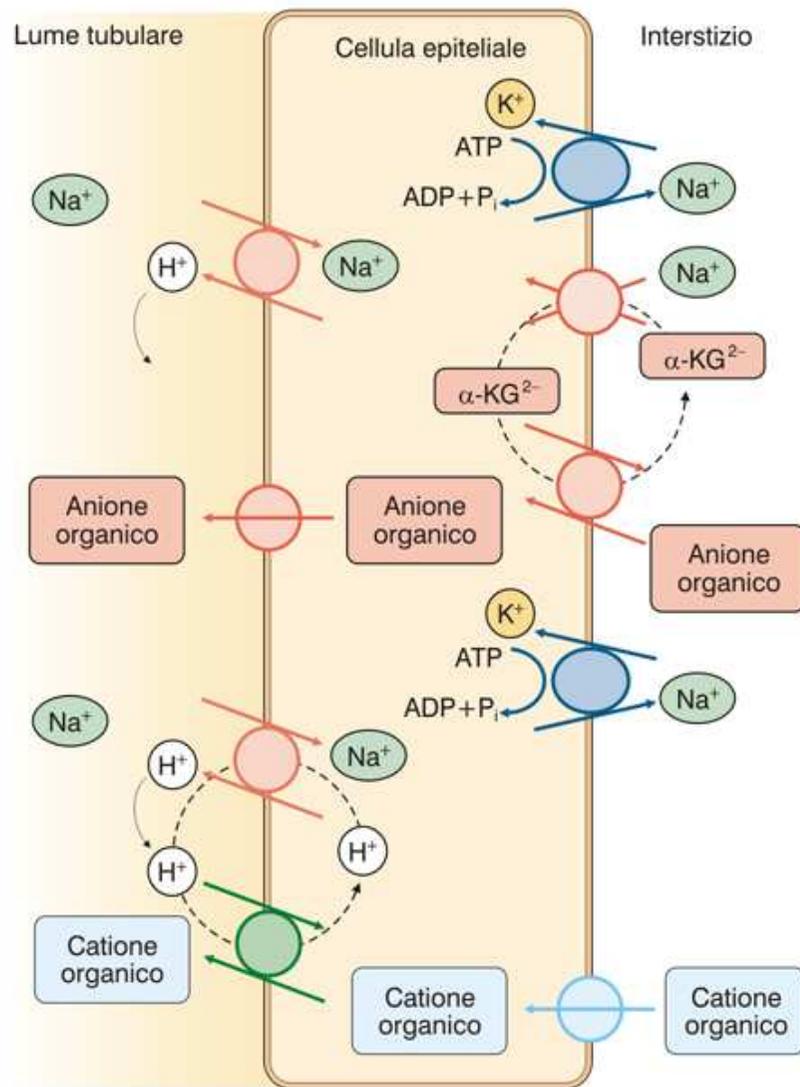
**Cationi:** Creatinina, istamina, dopamina, adrenalina, acetilcolina

## 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  $\alpha$ -ketoglutarato ( $\alpha$ -KG<sup>2-</sup>, derivato dal metabolismo del glutammato) guidato dall'azione di un co-trasporto con il Na<sup>+</sup>. Il trasferimento dalla cellula al liquido tubulare avviene in gran parte per diffusione facilitata e contro-trasporto con il Cl<sup>-</sup>.

**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<sup>+</sup>-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 $T_m$

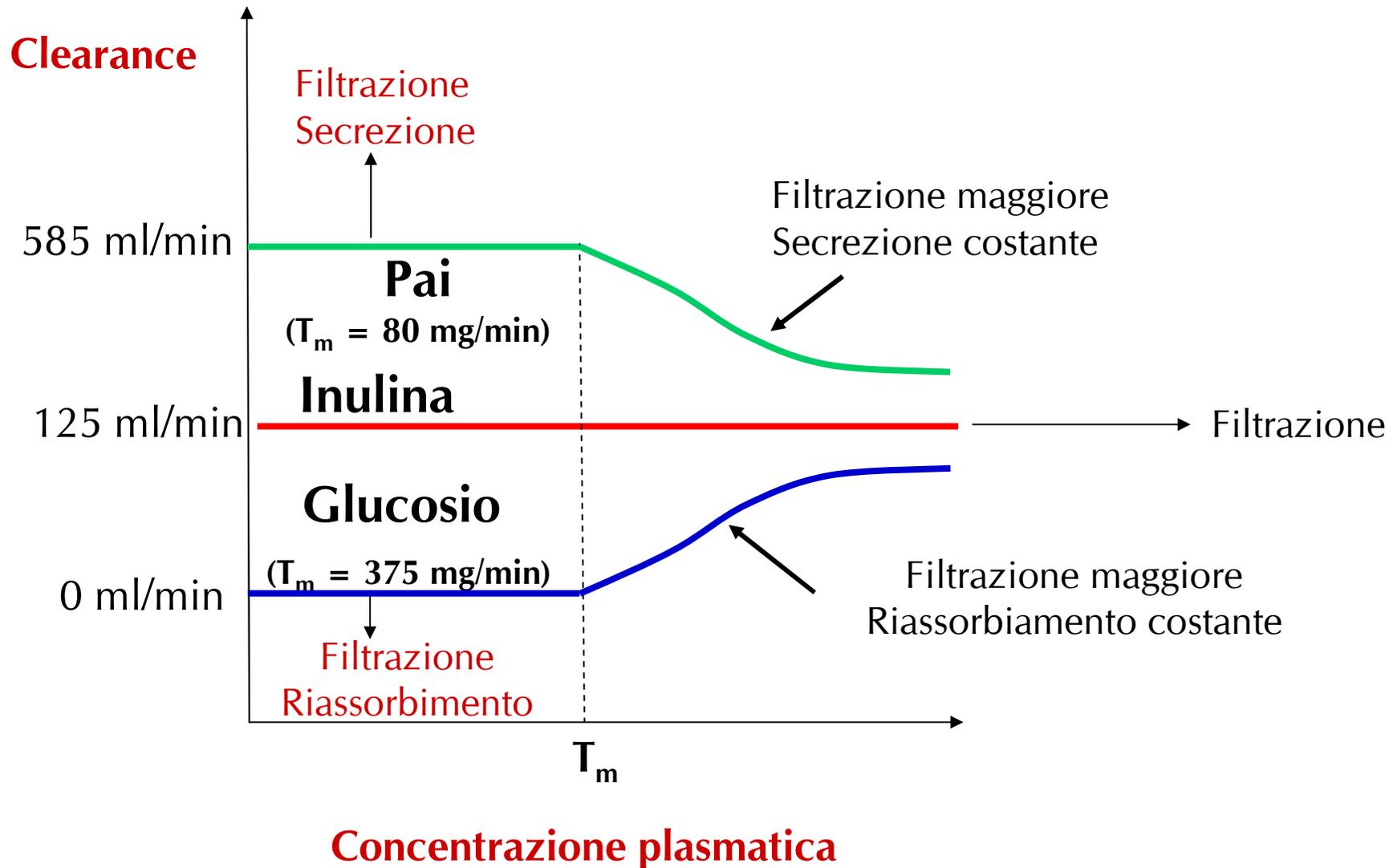
**Sostanze riassorbite con un  $T_m$  hanno  $C < C_i$  (VFG)**

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)



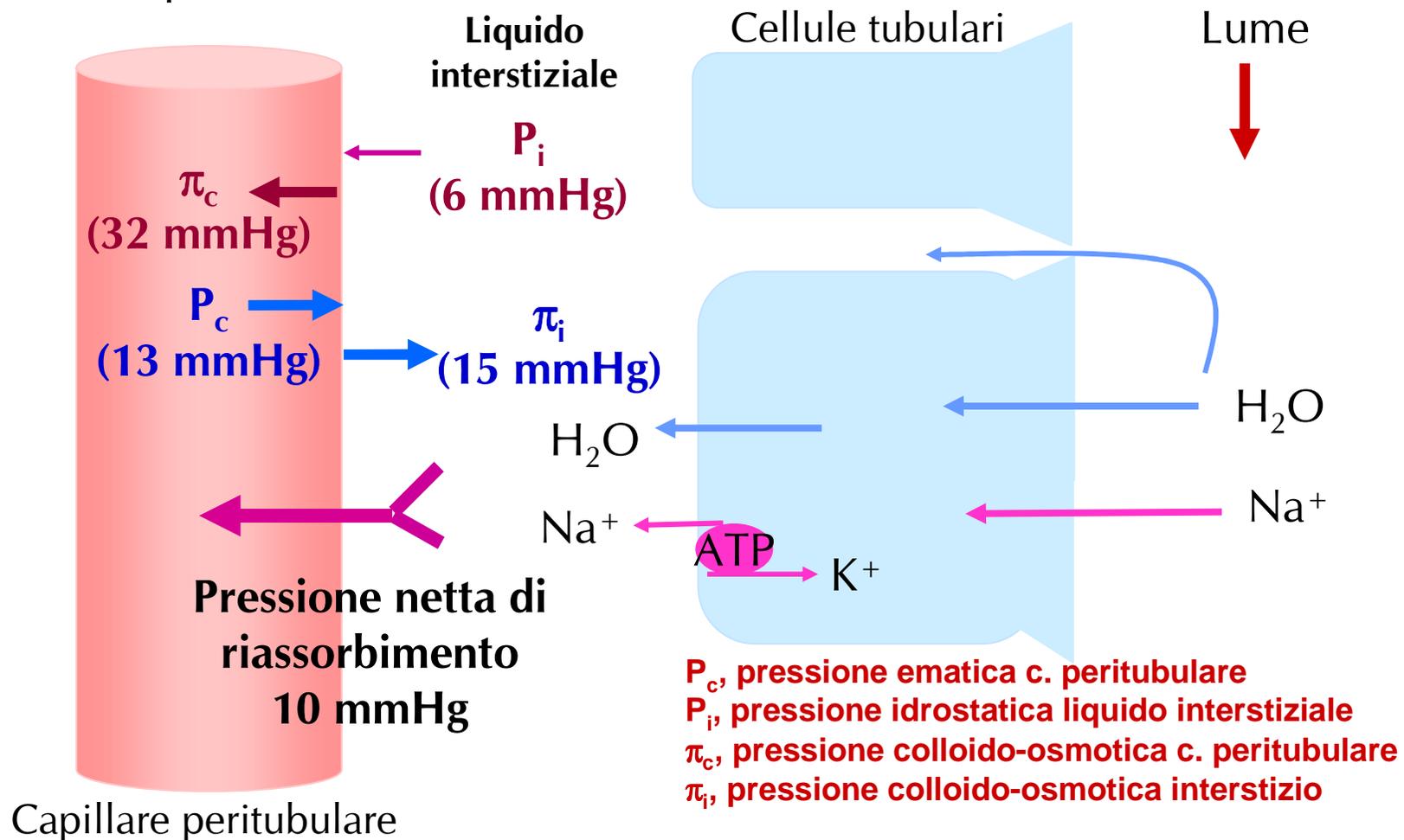
## Forze fisiche per il riassorbimento

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  $\pi_c$ , 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:

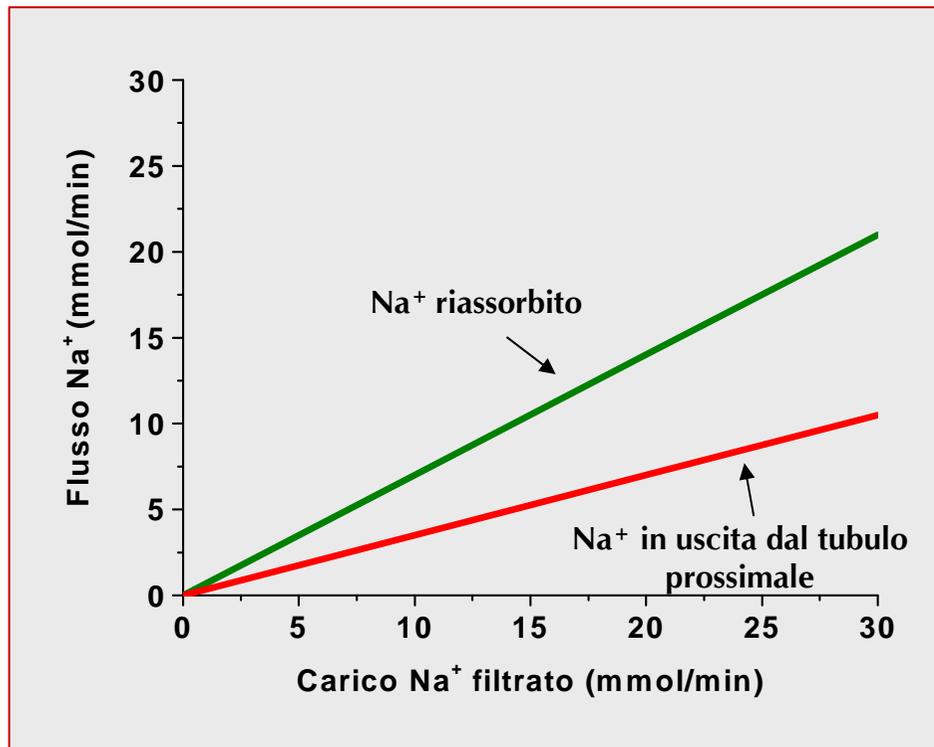
Riassorbimento 130, Uscita 70

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<sup>+</sup> e bilancio glomerulo-tubulare



- La **velocità di riassorbimento** del Na<sup>+</sup> (mmol/min) cambia in funzione di cambiamenti del **carico tubulare** di Na<sup>+</sup> ( $VFG \times P_{Na^+}$ ).
- 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<sup>+</sup> (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  $\pi_c$  determinata dall'aumento di concentrazione proteica.

Questo meccanismo consente di mantenere normale l'escrezione di  $\text{Na}^+$  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.