

Riassorbimento tubulare

## Le urine si formano mediante tre processi:

- Filtrazione glomerulare
- Riassorbimento di acqua e soluti dall'ultrafiltrato
- Secrezione selettiva di alcune sostanze che vengono trasferite dai capillari peritubulari al liquido tubulare

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

Lungo i tubuli renali viene riassorbita la maggior parte dei soluti e il 99% dell'acqua.

**VFG = 125 ml/min**

**Riassorbimento = 124 ml/min**

**Escrezione = 1 ml/min**

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

In condizioni fisiologiche, le eventuali variazioni di VFG e riassorbimento sono bilanciate per impedire variazioni significative dell'escrezione urinaria (Bilancio glomerulo-tubulare).

Il riassorbimento tubulare dei soluti avviene tramite meccanismi passivi (diffusione) ed attivi

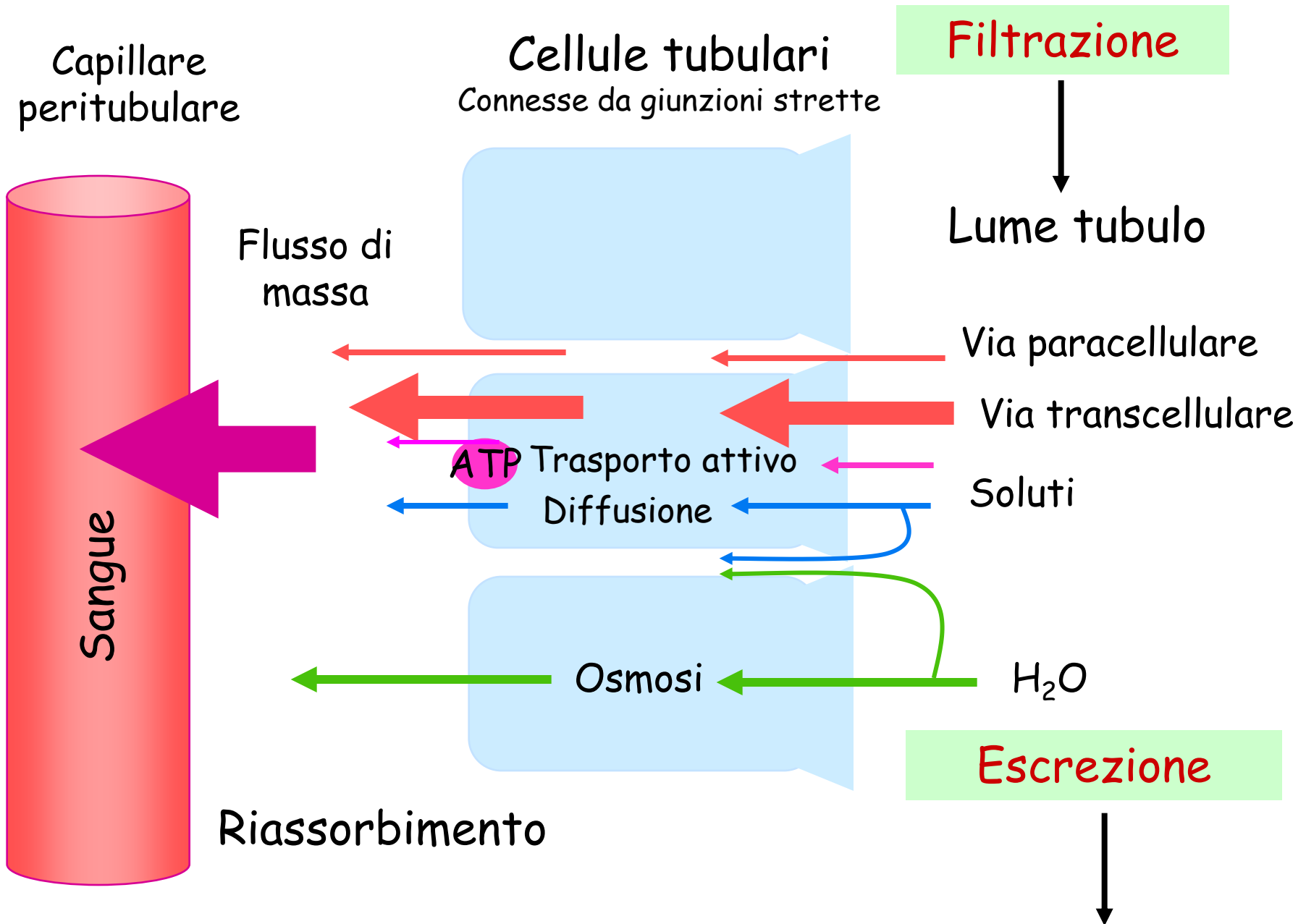
## Trasporto passivo

- La diffusione dipende dal gradiente di concentrazione e poiché gli ioni sono carichi è influenzata dalla differenza di potenziale elettrico (gradiente elettrico) attraverso la membrana
- La diffusione di  $H_2O$  (osmosi) dipende dal gradiente osmotico. L' $H_2O$  riassorbita trasporta i soluti (drenaggio del solvente)

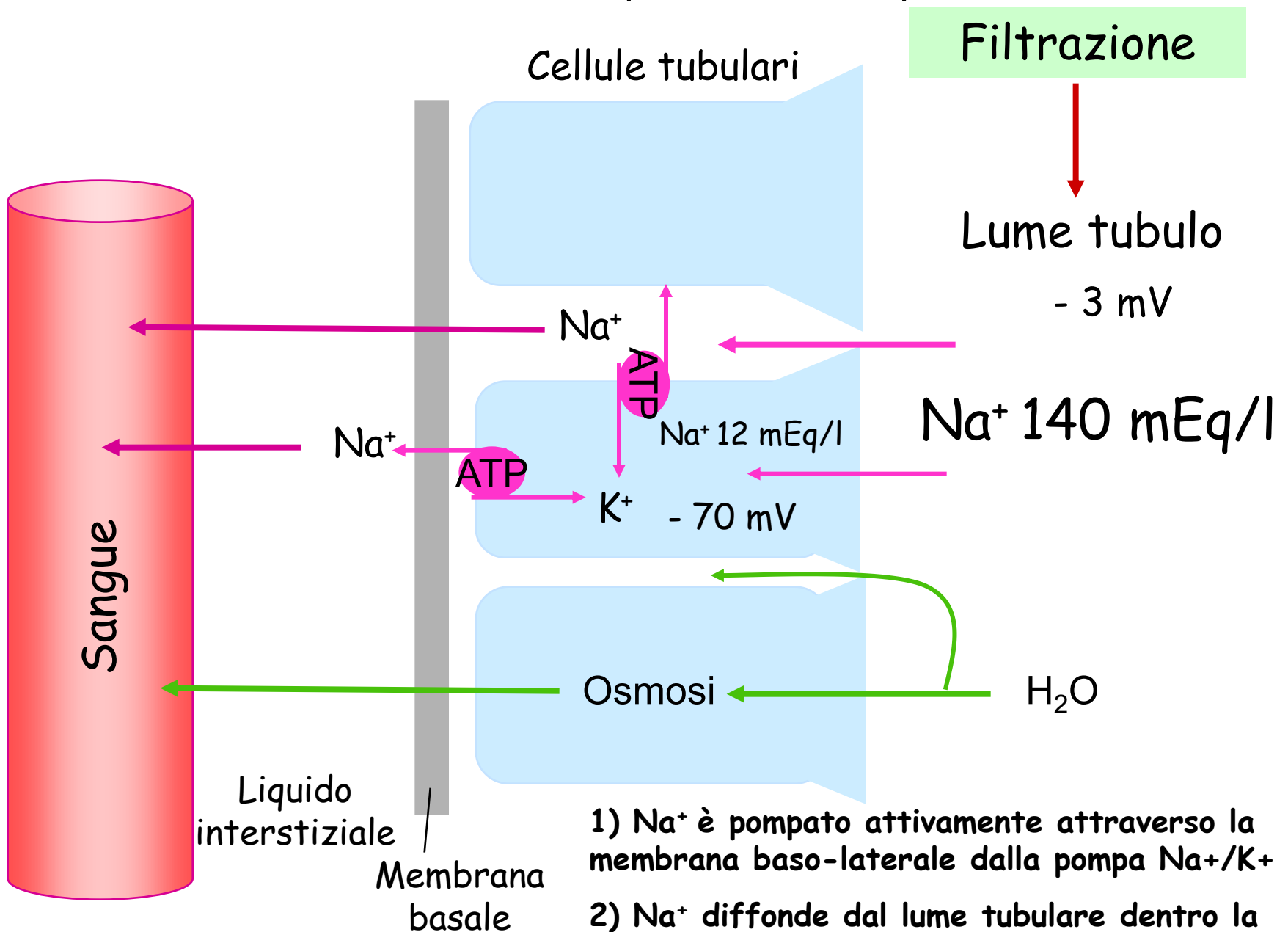
## Trasporto attivo

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

Un meccanismo di trasporto attivo per il riassorbimento di proteine e macromolecole è la pinocitosi



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



- 1)  $\text{Na}^+$  è pompato attivamente attraverso la membrana baso-laterale dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$
- 2)  $\text{Na}^+$  diffonde dal lume tubulare dentro la cellula lungo il suo gradiente elettrochimico

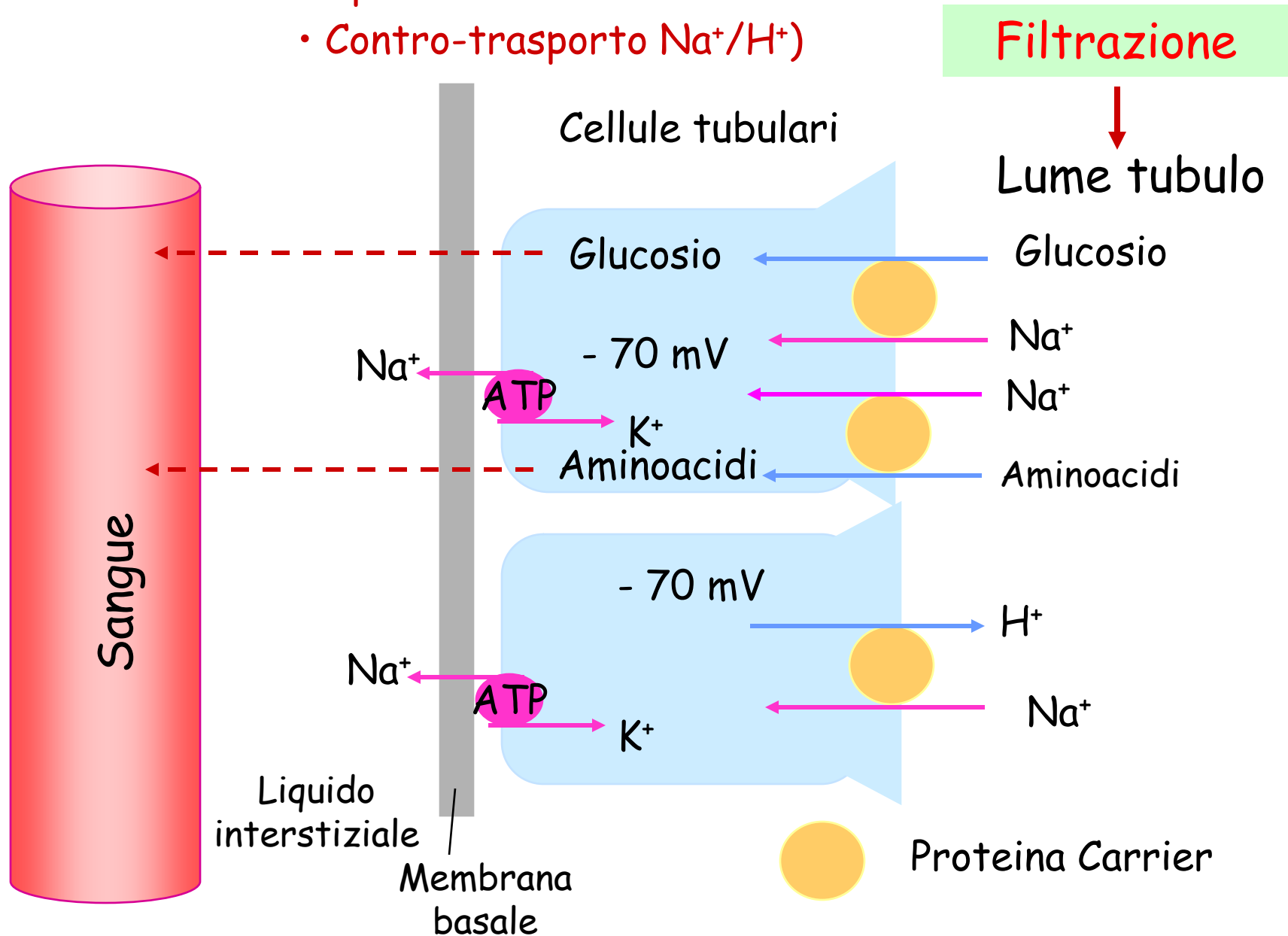
Il riassorbimento attivo del  $\text{Na}^+$ , è assicurato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , lungo la maggior parte del nefrone.

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

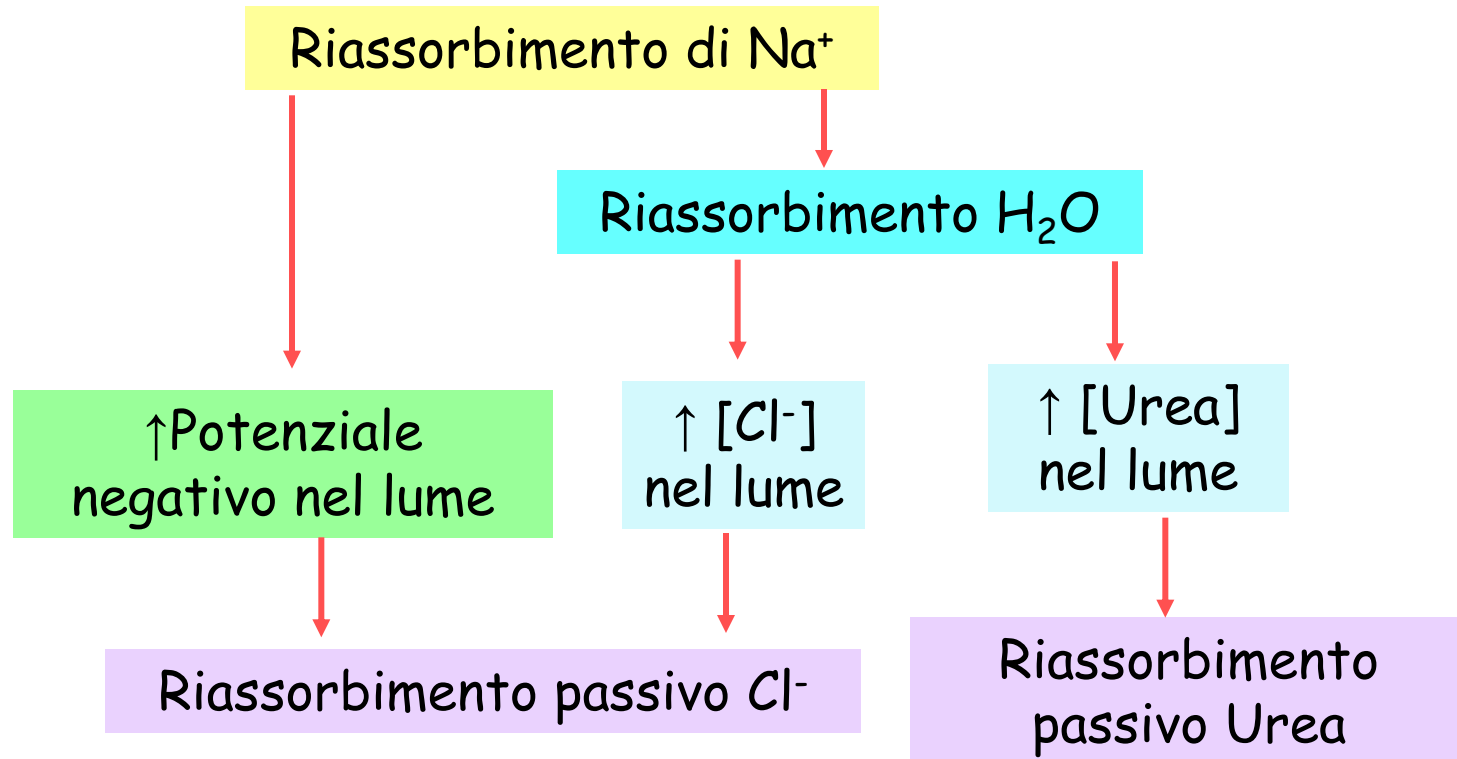
- dall'estensione della superficie della membrana luminale, aumentata dalla presenza di orletto a spazzola
- dalla presenza di **carrier per il  $\text{Na}^+$**  che assicurano la diffusione facilitata. Infatti, il potenziale elettrochimico generato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  viene utilizzato per guidare diversi sistemi di **co-trasporto** che accoppiano l'ingresso di  $\text{Na}^+$  nella cellula all'ingresso di **Glucosio, Aminoacidi, Fosfato e Lattati** e di **contro-trasporto**, che accoppiano l'ingresso di  $\text{Na}^+$  all'uscita di  $\text{H}^+$ .

## Trasporto attivo secondario

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



- Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$ , modifica il potenziale elettrico del lume tubulare favorendo il riassorbimento di ioni carichi negativamente ( $\text{Cl}^-$ ).
- Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  produce un gradiente osmotico che determina il riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$ , seguito dal riassorbimento di altri soluti, per gradiente di concentrazione.



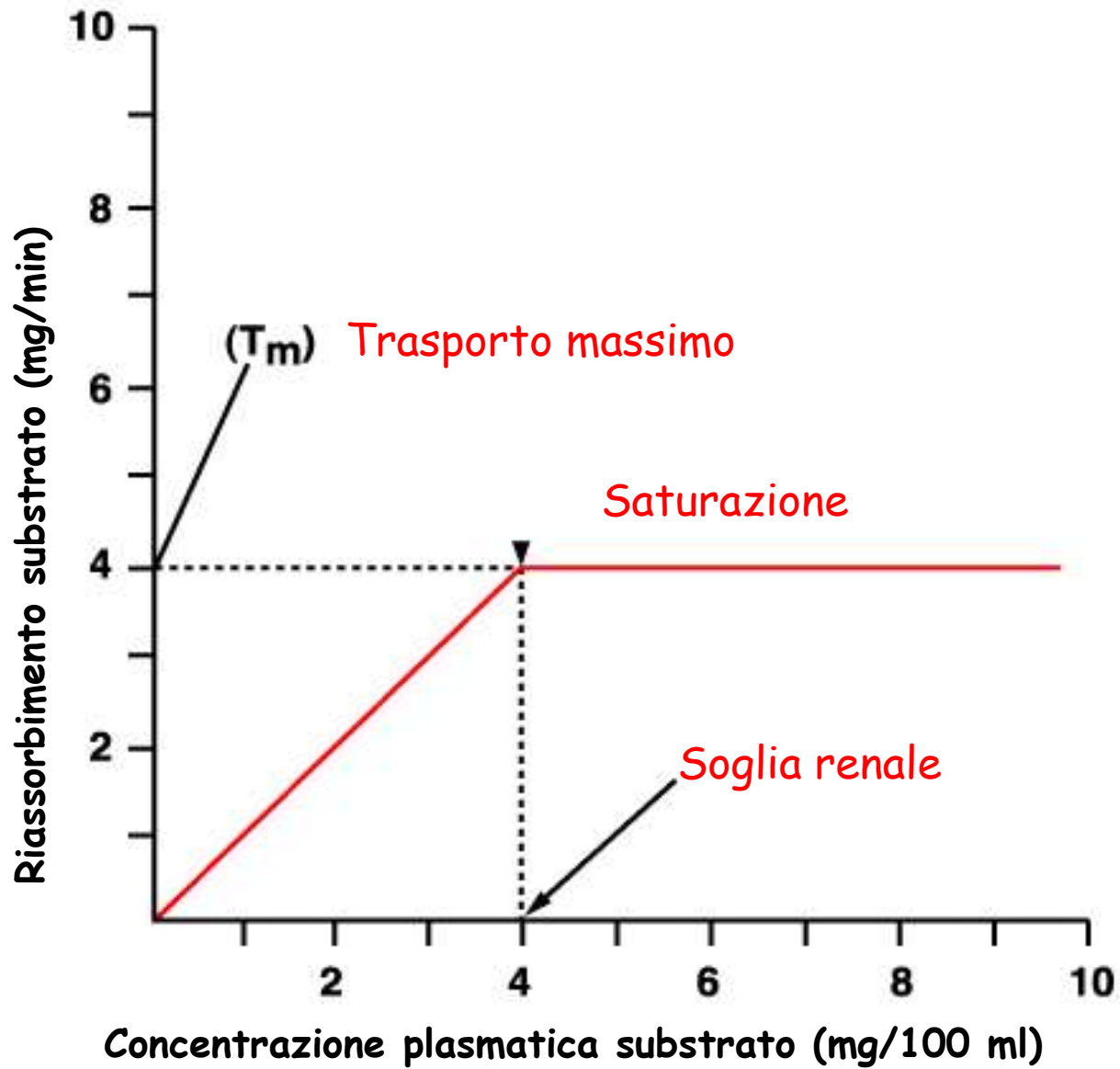
- La quantità di sostanza riassorbita passivamente dipende dalla velocità di flusso del liquido nel tubulo renale.
- **↑ velocità ↓ riassorbimento - ↓ velocità ↑ riassorbimento**

- Nella prima metà del tubulo prossimale, il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  avviene in co-trasporto con Glucosio, Aminoacidi ed altri soluti.
- Nella seconda metà del tubulo, il  $\text{Na}^+$ , viene riassorbito prevalentemente insieme al  $\text{Cl}^-$ .

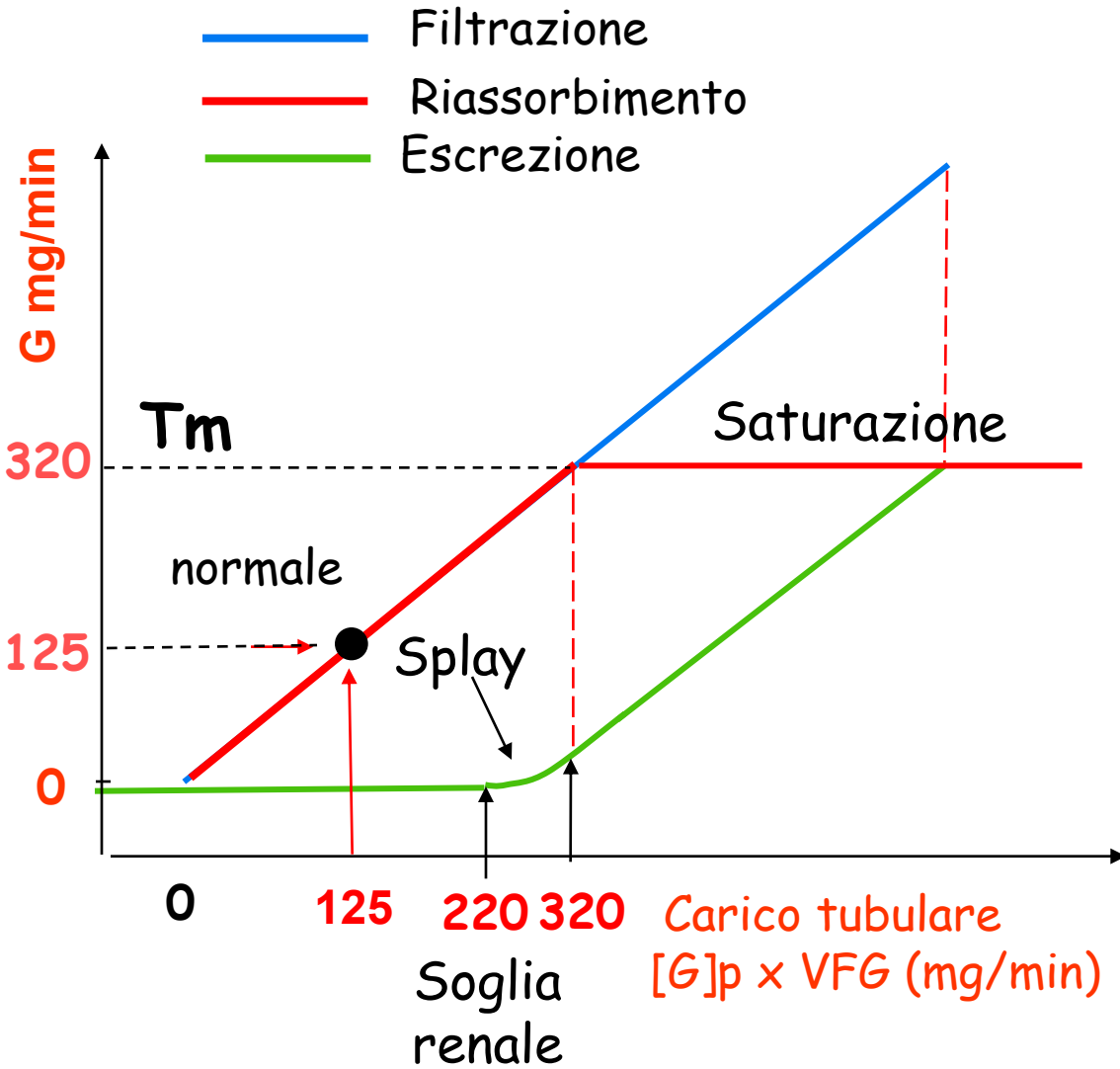
# Trasporto massimo

Per le sostanze riassorbite con meccanismo attivo, esiste un limite alla velocità di trasporto detto **trasporto massimo**, dovuto alla saturazione dei sistemi di trasporto.

Si ha saturazione quando il **carico tubulare** è in eccesso rispetto alla disponibilità del trasportatore.



# Glucosio e $T_m$



(Glicemia normale, 1mg/1ml)

➤ **Filtrazione** Glucosio proporzionale al carico tubulare (quindi con VFG costante alla  $[G]_p$ ).

➤ **Riassorbimento** Glucosio proporzionale al carico tubulare fino ad un massimo:  $T_m = 320-375$  mg/min ( $[G]_p = 2.5-3$ mg/ml) oltre il quale rimane costante.

➤ **Escrezione** Glucosio = 0 fino al raggiungimento della **soglia renale** = 220 mg/min ( $[G]_p$  circa 1.8mg/ml), superata la quale, glucosio compare nelle urine e l'escrezione diventa proporzionale al carico tubulare.

# Secrezione

Con il processo di secrezione, le sostanze sono aggiunte al liquido tubulare. Sono secrete sostanze o farmaci che devono essere eliminate più velocemente di quanto non siano ultrafiltrate. Anche la secrezione può avvenire con meccanismo **passivo ed attivo**, caratterizzato da un **T<sub>m</sub>**.

## ENDOGENE:

**Acidi:** Biliari, ac. Urico, ac. Ossalico, ecc.

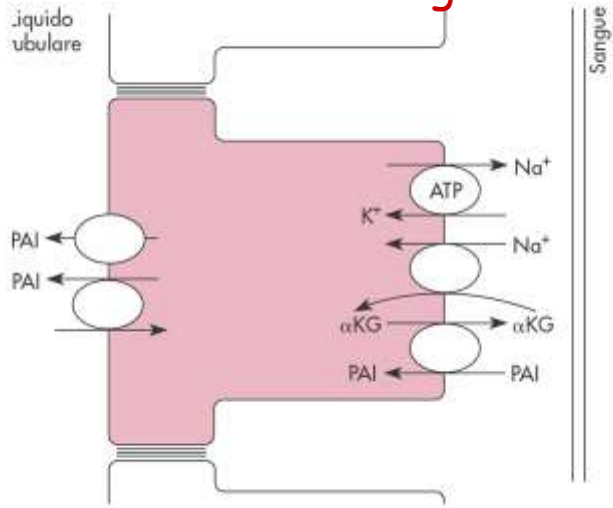
**Basi:** Creatinina, istamina, dopamina, adrenalina, acetilcolina

## ESOGENE:

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

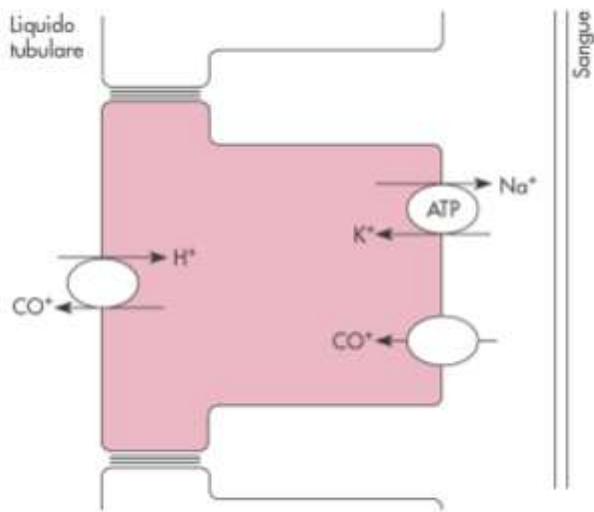
**Basi:** **Farmaci:** morfina, atropina, cimetidina, ranitidina, ecc.

## Secrezione anioni organici



PAI. L'ingresso nella cellula, a livello della membrana basale, dipende dallo scambio con  $\alpha$ -ketoglutarato ( $\alpha$ -KG), che deriva dal metabolismo del glutammato e dall'azione di un co-trasporto con il Na<sup>+</sup>. Il trasferimento dalla cellula al liquido tubulare avviene per contro-trasporto PAI-anioni.

## Secrezione cationi organici



L'ingresso nella cellula di CO<sup>+</sup> a livello della membrana basole avviene per diffusione facilitata (carrier) favorita dalla negatività intracellulare. Il trasporto attraverso la membrana luminale è mediato da un contro-trasporto H<sup>+</sup>-CO<sup>+</sup>.

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<sub>max</sub>

Sostanze riassorbite a livello tubulare con un T<sub>max</sub>

$$C_s = Q_E/P_s \rightarrow Q_F - T_{max}/P_s \rightarrow (VFG \times P_s) - T_{max}/P_s \rightarrow VFG - T_{max}/P_s$$

La C<sub>s</sub> è minore della C<sub>i</sub> (VFG). Superato il T<sub>max</sub>, la Clearance della sostanza aumenta con l'aumentare della sua concentrazione plasmatica e tende alla C<sub>i</sub>

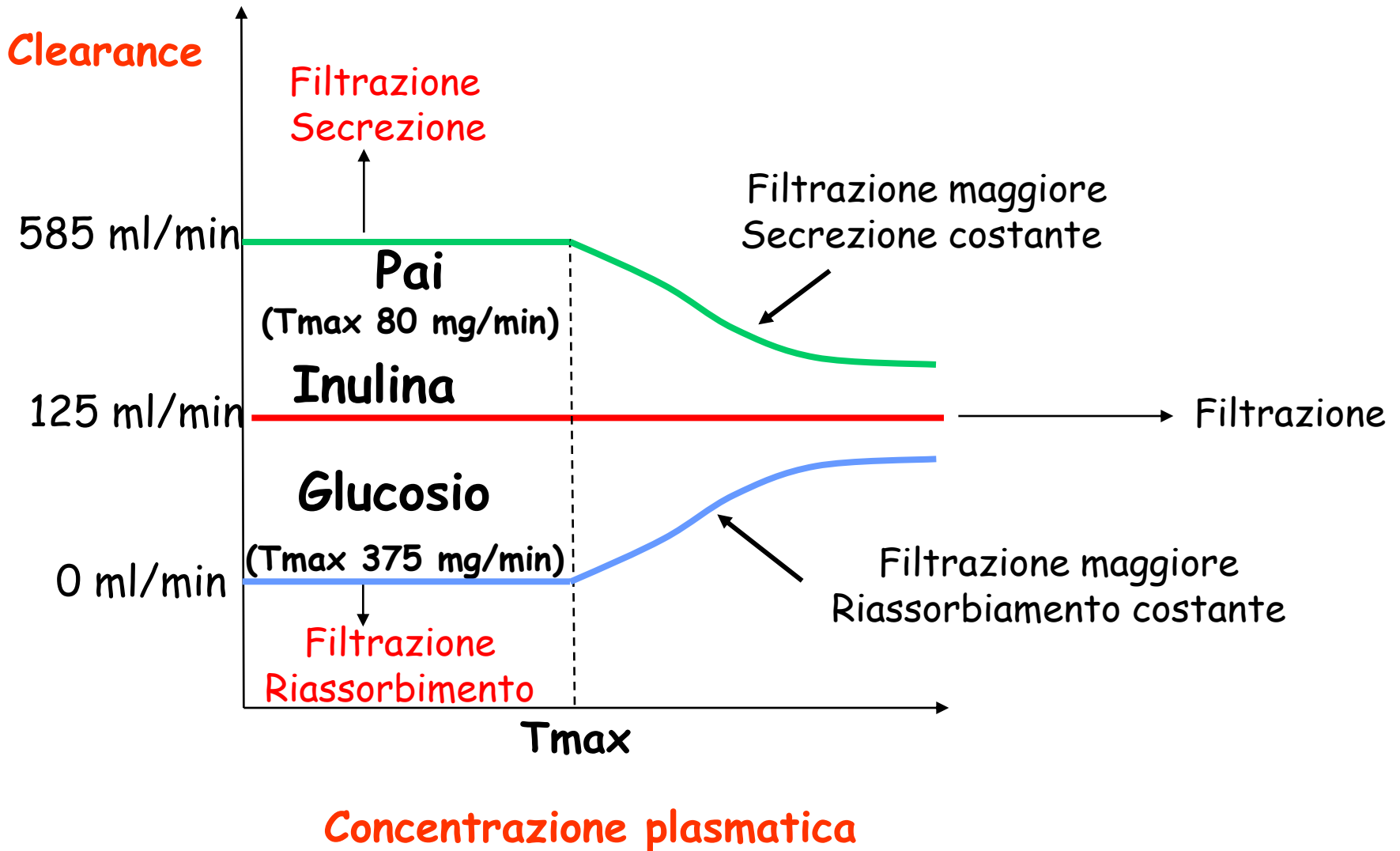
Sostanze secrete a livello tubulare con un T<sub>max</sub>

$$C_s = Q_E/P_s \rightarrow Q_F + T_{max}/P_s \rightarrow (VFG \times P_s) + T_{max}/P_s \rightarrow VFG + T_{max}/P_s$$

La C<sub>s</sub> è maggiore della C<sub>i</sub> (VFG). Superato il T<sub>max</sub>, la Clearance della sostanza diminuisce con l'aumentare della sua concentrazione plasmatica e tende alla C<sub>i</sub>

# Clearance e $T_m$

(limite di riassorbimento o secrezione)



## Trasporto tempo-gradiente dipendente

Per le sostanze riassorbite con meccanismo passivo, non esiste un  $T_m$ .

La velocità di trasporto di queste sostanze dipende da:

- Gradiente elettrochimico attraverso la membrana cellulare
- Permeabilità selettiva della membrana
- Tempo di permanenza nel tubulo del liquido contenente il soluto (dipendente dalla velocità di flusso tubulare):
  - ↑ velocità → ↓ riassorbimento
  - ↓ velocità → ↑ riassorbimento

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

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

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

- Aumento concentrazione  $\text{Na}^+$  nel tubulo prossimale
- Diminuzione velocità di flusso del liquido tubulare.

## Bilancio glomerulo-tubulare

- Capacità intrinseca al tubulo prossimale di aumentare la **velocità di riassorbimento** in risposta all'aumento del **carico tubulare** ( $VFG \times P_s$ ).
- Consente di mantenere costante la percentuale di riassorbimento sulla VFG e di evitare il sovraccarico dei segmenti tubulari distali, quando aumenta la VFG.
- E' determinato da variazioni delle forze fisiche esistenti nel tubulo e nell'interstizio renale.

# Velocità di riassorbimento nei capillari peritubulari (124 ml/min)

Dipende dalla pressione netta di riassorbimento e dal coefficiente di filtrazione (Kf)

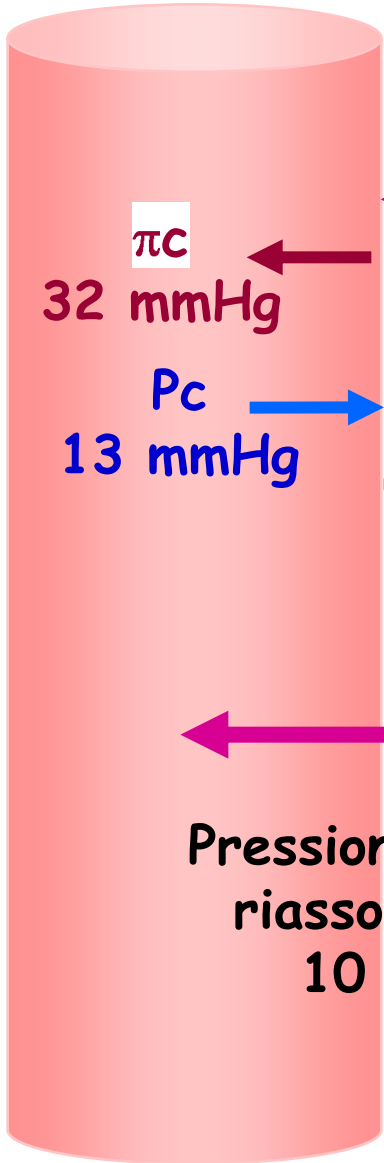
**Pressione netta di riassorbimento:**

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

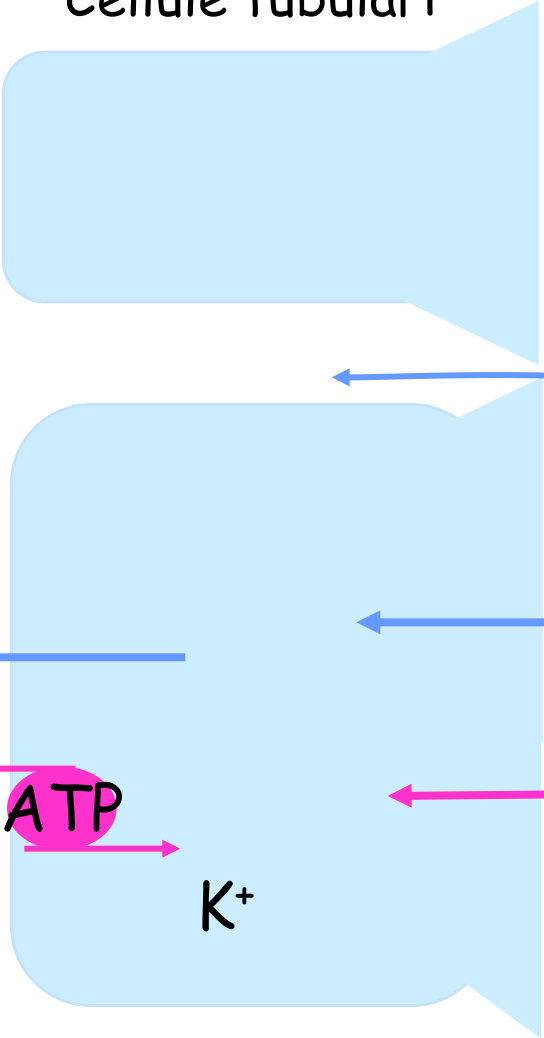
- $P_c$ , pressione capillare peritubulari (media 13 mmHg)
- $P_i$ , pressione idrostatica liquido interstiziale (6 mmHg)
- $\pi_c$ , pressione colloidale-osmotica capillare (32 mmHg)
- $\pi_i$ , pressione colloidale-osmotica interstizio (15 mmHg)

**Coefficiente di filtrazione Kf** (conduttanza idraulica ed estensione superficie capillare, normalmente elevato)

Capillare peritubulare



Cellule tubulari



Lume



Liquido interstiziale

# Modificazioni delle forze fisiche dei 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

Nel bilancio G-T, l'aumento di riassorbimento quando aumenta la VFG, dipende dalla maggiore  $\pi_c$  nei capillari peritubulari conseguente all'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

Riduzioni del riassorbimento nei capillari peritubulari, causato da variazioni di  $P_c$  e  $\pi_c$ , modificano 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.