

FISIOLOGIA RENALE

Principi generali, filtrazione,
riassorbimento, escrezione, clearance

FGE aa.2016-17

Obiettivi

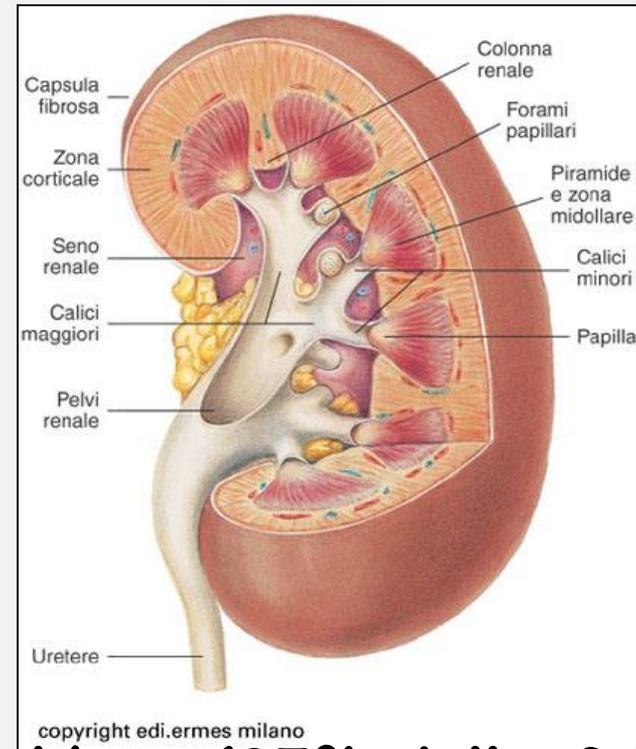
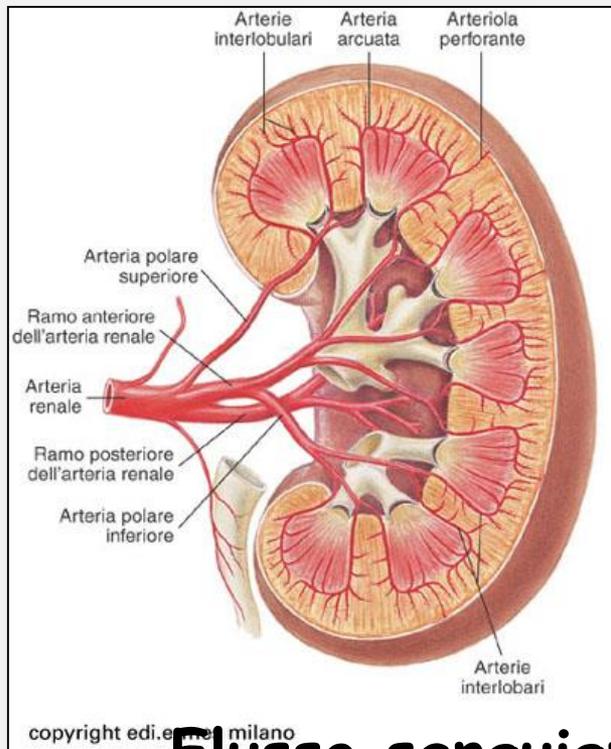
- Anatomia funzionale: il nefrone (glomerulo, tubulo, apparato iuxta-glomerulare)
- Filtrazione, riassorbimento, secrezione ed escrezione
- Concetto di Clearance (PAI, Glu, inulina)
- FGR e FER
- Autoregolazione del FER

Funzioni del Rene

- Il plasma viene filtrato nei capillari glomerulari e, mentre scorre lungo i tubuli, viene ridotto di volume e alterato nella composizione in seguito a processi di riassorbimento e secrezione si forma così l'urina
- regolazione dell'osmolarità dei liquidi corporei
- regolazione dell'equilibrio idroelettrolitico
- regolazione dell'equilibrio acido-base
- escrezione dei prodotti terminali del metabolismo
- escrezione di sostanze estranee (farmaci)
- produzione e secrezione di ormoni

Anatomia funzionale

- **una via di ingresso:** arteria renale ==> arterie interlobari. Arterie arcuate. Arterie interlobulari. Arteriole afferenti. Capillari glomerulari. Arteriole efferenti. rete capillare peritubulare
- **due vie di uscita:**
 - vena stellata. Vena interlobulare. Vena arcuata . Vena interlobare ==> vena renale
 - **Nefrone** (Capsula di Bowman, Tubulo contorto prossimale, Ansa di Henle., Tubulo contorto distale, Dotto collettore), Papilla renale. Calici renali. Pelvi renale. ==> uretere



Flusso sanguigno: 1.25 l/min (25% della GC)

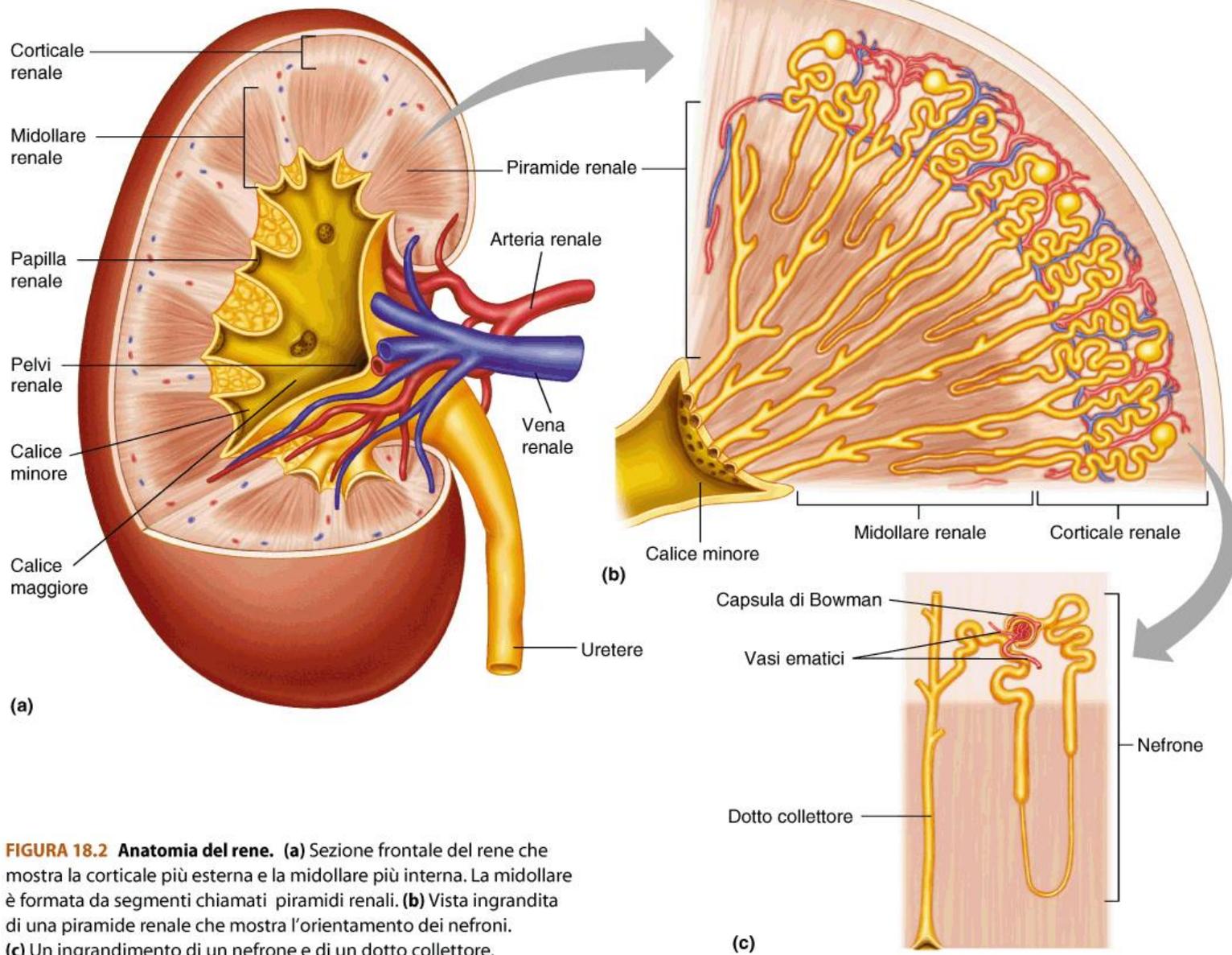
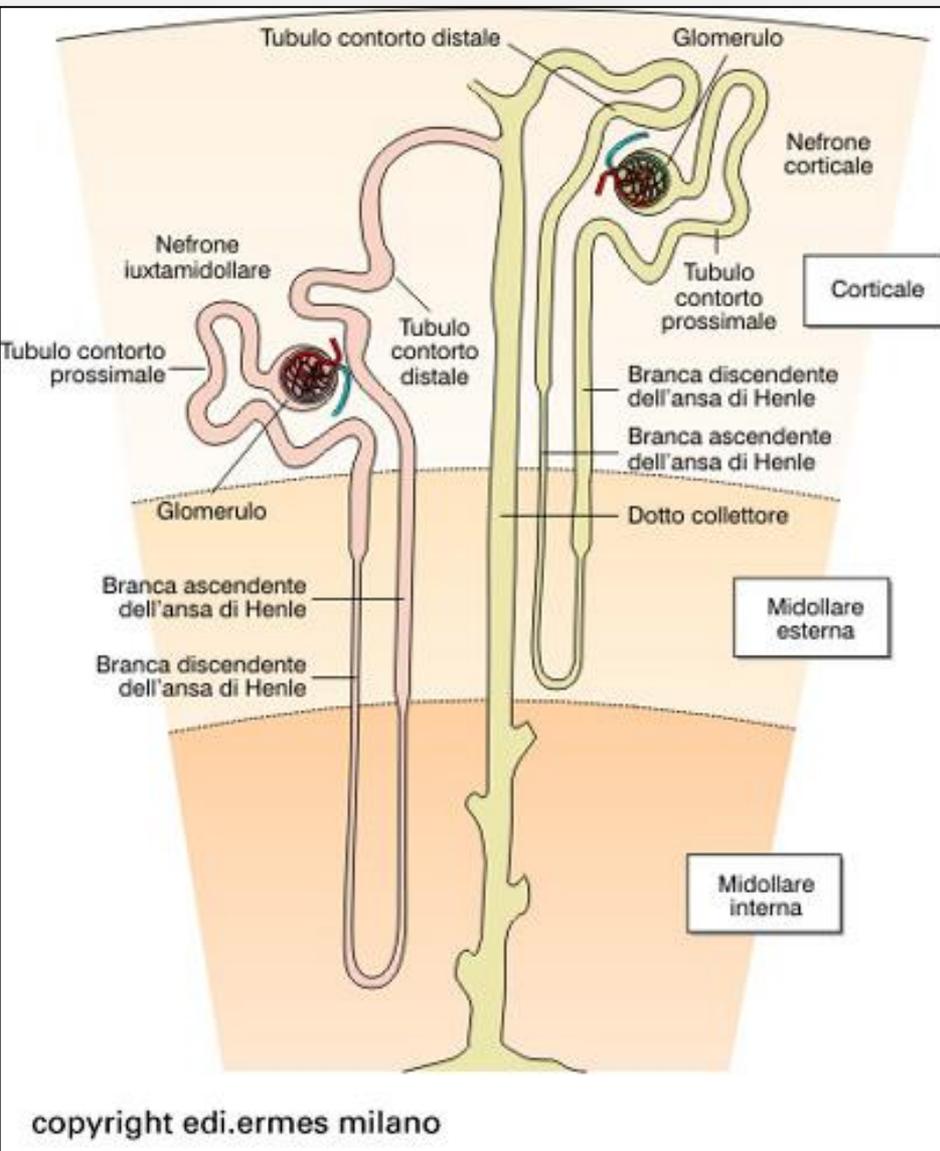
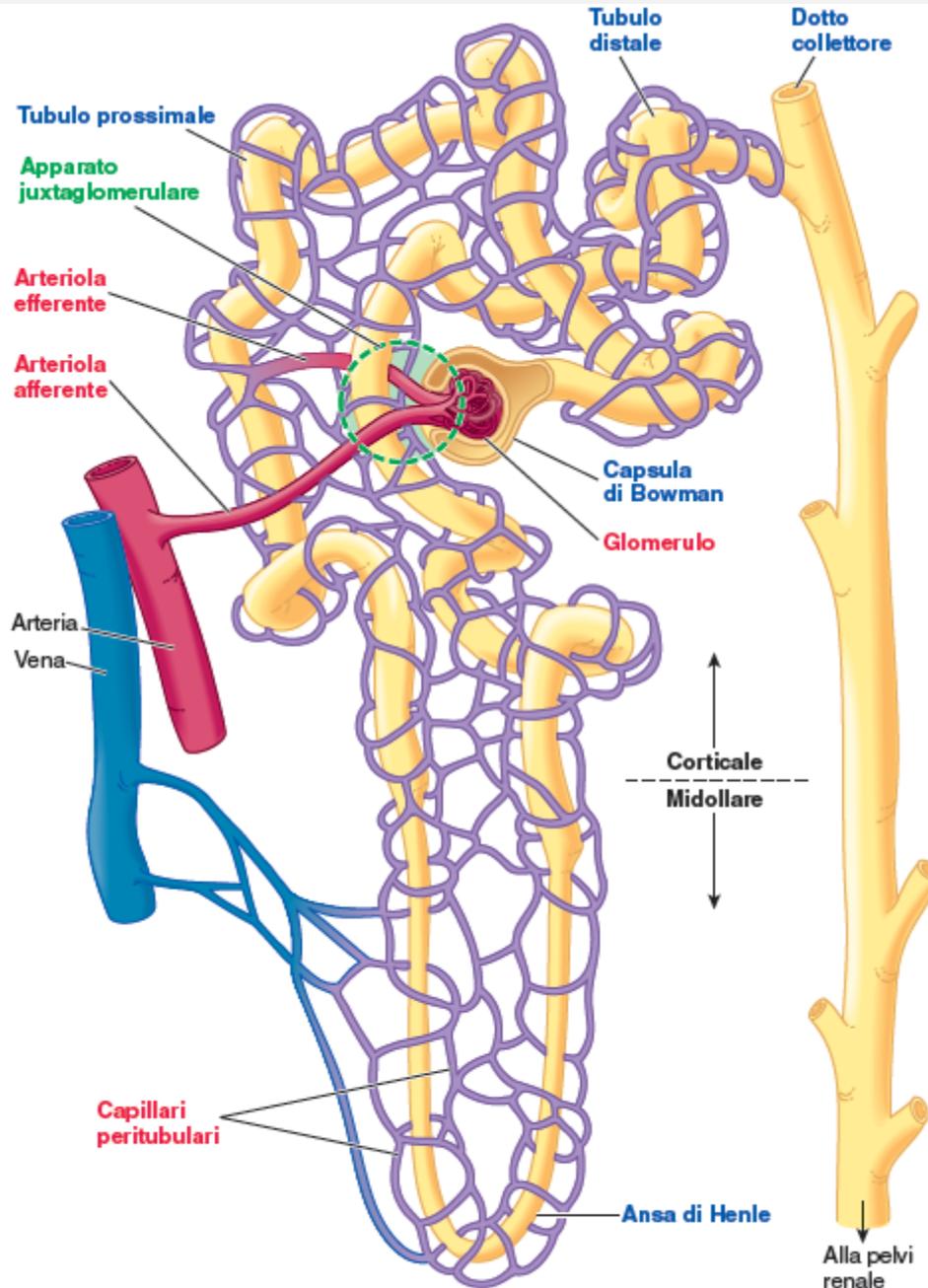


FIGURA 18.2 Anatomia del rene. (a) Sezione frontale del rene che mostra la corticale più esterna e la midollare più interna. La midollare è formata da segmenti chiamati piramidi renali. (b) Vista ingrandita di una piramide renale che mostra l'orientamento dei nefroni. (c) Un ingrandimento di un nefrone e di un dotto collettore.

Nefrone



- unità funzionale del rene
- (1.2 milioni x 2)
- Struttura tubulare cava con un singolo strato di cellule
- Nefroni superficiali (85%)
- Nefroni iuxtamidollari (15%)
 - Glomerulo più ampio
 - Ansa di Henle più lunga
- L'arteriola efferente forma i **vasa recta** (una rete di capillari che avvolge il tratto ascendente dell'ansa di Henle)



Riassunto delle funzioni delle diverse parti del nefrone

Componente vascolare

- **Arteriola afferente:** porta sangue al glomerulo
- **Glomerulo:** gomito di capillari che filtra un plasma privo di proteine nella componente tubulare
- **Arteriola efferente:** drena sangue dal glomerulo
- **Capillari peritubulari:** irrano il tessuto renale; coinvolti negli scambi con il liquido nel lume tubulare

Componente tubulare

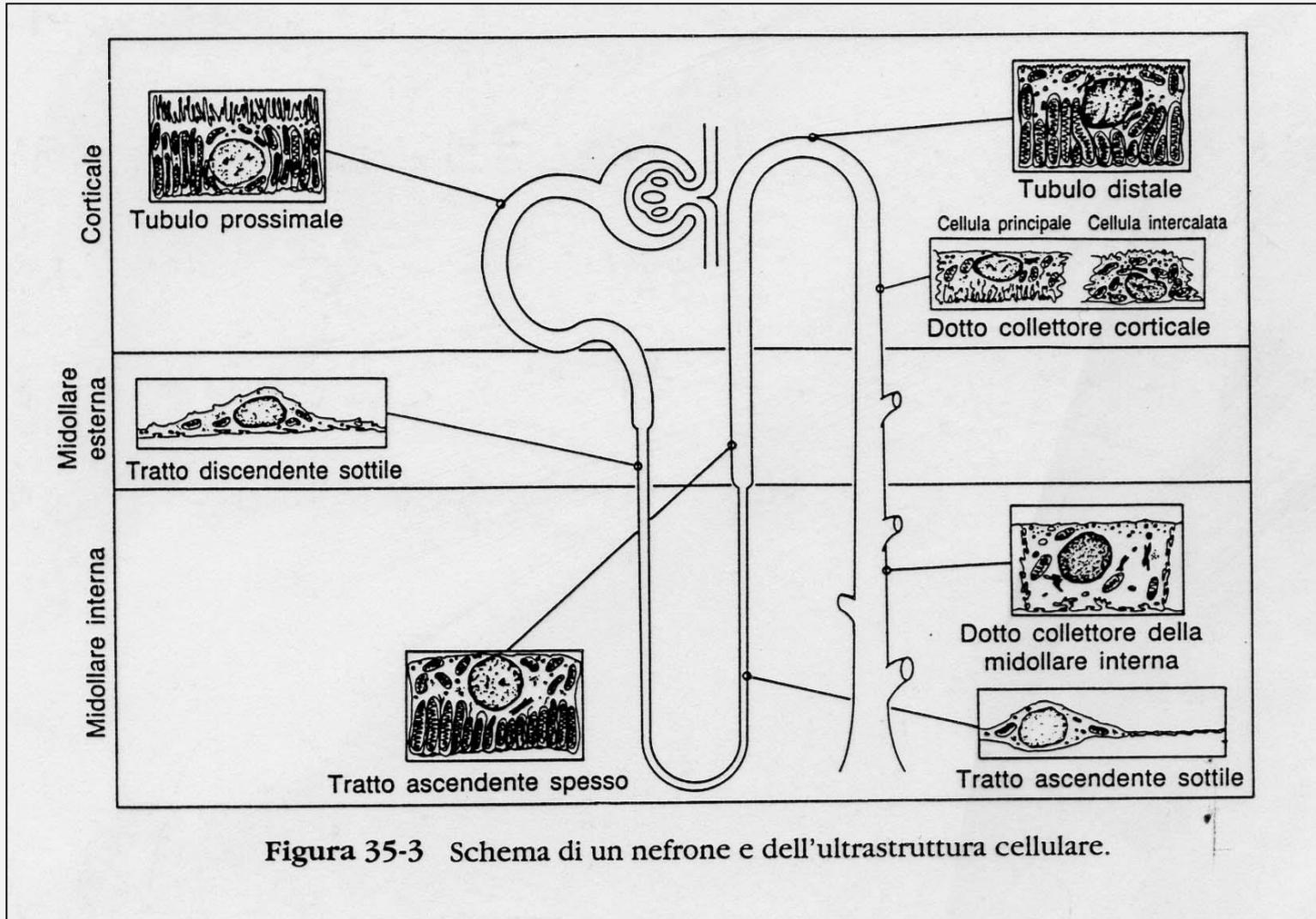
- **Capsula di Bowman:** raccoglie il filtrato glomerulare
- **Tubulo prossimale:** qui avvengono il riassorbimento e la secrezione non controllati di determinate sostanze
- **Ansa di Henle:** stabilisce un gradiente osmotico nella midollare renale, fondamentale per la capacità dei reni di produrre urina a diverse concentrazioni
- **Tubulo distale e dotto collettore:** qui avvengono il riassorbimento controllato e variabile di Na^+ e H_2O e la secrezione sempre controllata e variabile di K^+ e H^+ ; il liquido che esce dal dotto collettore è urina, che entra nella pelvi renale

Componente mista vascolare/tubulare

- **Apparato juxtaglomerulare:** produce sostanze coinvolte nel controllo della funzione renale

● FIGURA 13-2 Un nefrone.

Nefrone



Cellule spesse con molti mitocondri: trasporto attivo
Cellule sottili con pochi mitocondri: trasporto passivo / diffusione

Glomerulo-Apparato juxtaglomerulare

Glomerulo renale

- Arteriola afferente
- Capillari glomerulari
- Arteriola efferente

- Il ramo ascendente dell'ansa di Henle raggiunge il glomerulo di origine e si affianca alle arteriole afferente ed efferente a formare l' **apparato juxtaglomerulare**

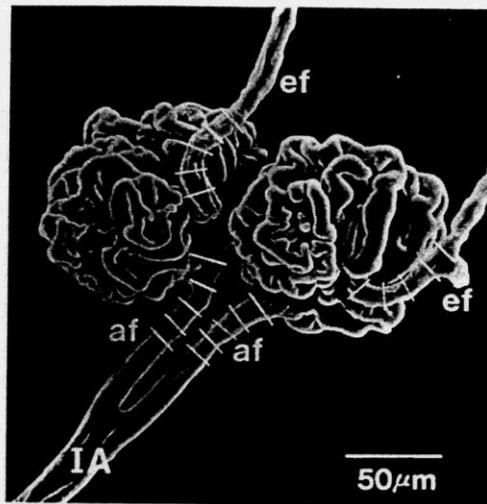
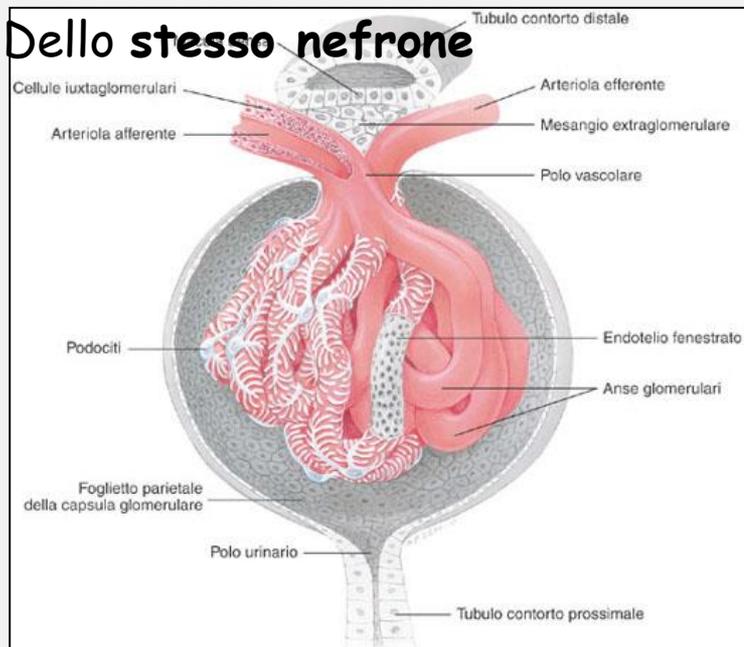


Figura 35-4 Microfotografia al microscopio elettronico a scansione che mostra l'arteria interlobulare (IA), le arteriole afferenti (af), i capillari glomerulari e le arteriole efferenti (ef). I vasi renali sono riempiti con resina acrilica iniettata per via arteriosa. Le barre bianche sulle arteriole afferenti ed efferenti mostrano che i vasi hanno un diametro compreso tra 15 e 20 µm. (Riprodotta da Kimura K et al: *Am J Physiol* 259:F936, 1990).

- Glomerulo renale
- Capsula di Bowman
- Macula densa
- Tubulo contorto distale
- **Dello stesso nefrone**



• Apparato juxtaglomerulare

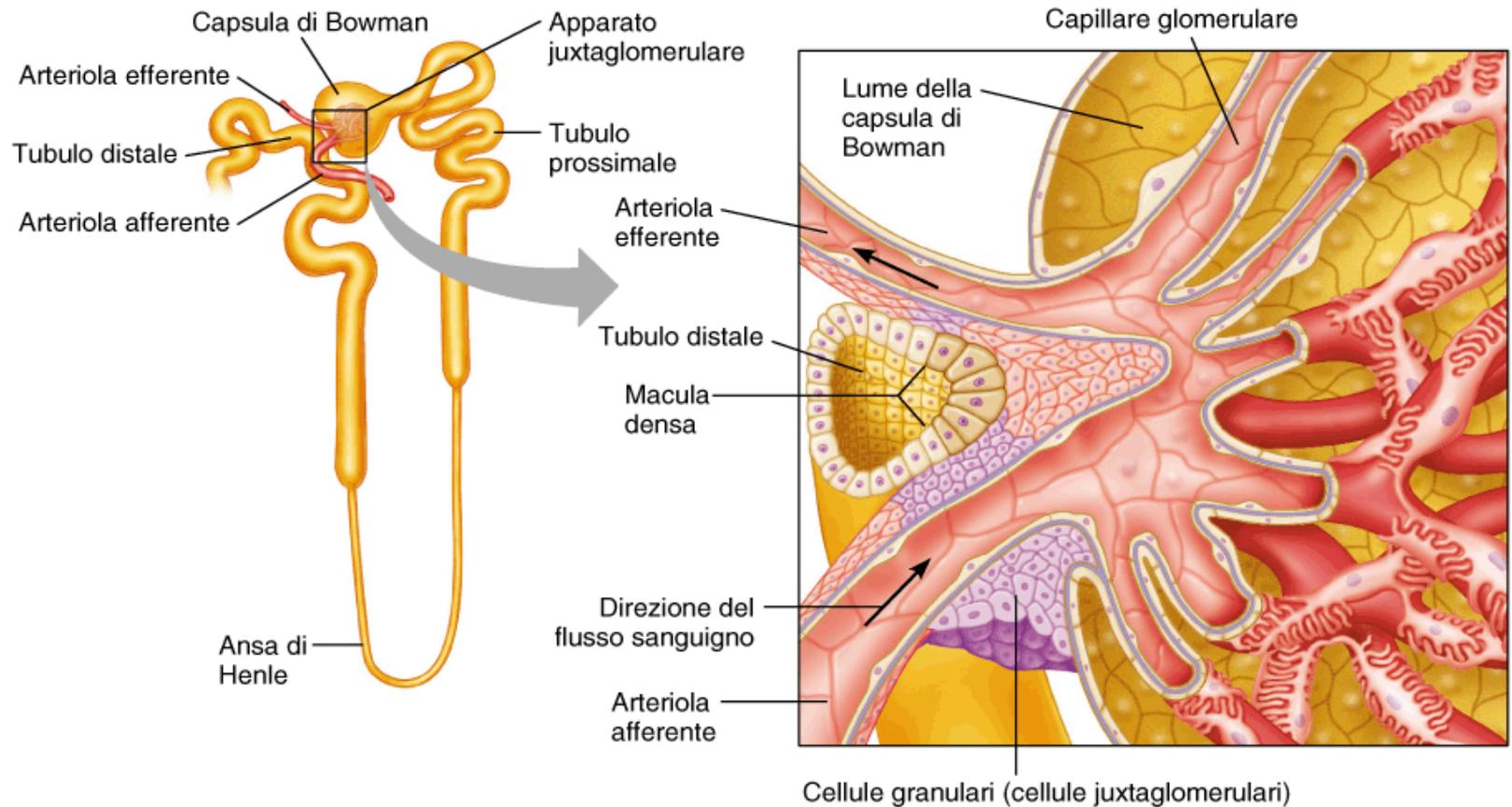


FIGURA 18.5 L'apparato juxtaglomerulare. È localizzato dove la parte iniziale del tubulo distale passa vicino alle biforcazioni dell'arteriola afferente ed efferente. L'apparato juxtaglomerulare è formato dalle cellule granulari delle arteriole afferente ed efferente e dalla macula densa del tubulo distale.

Tre processi di scambio...

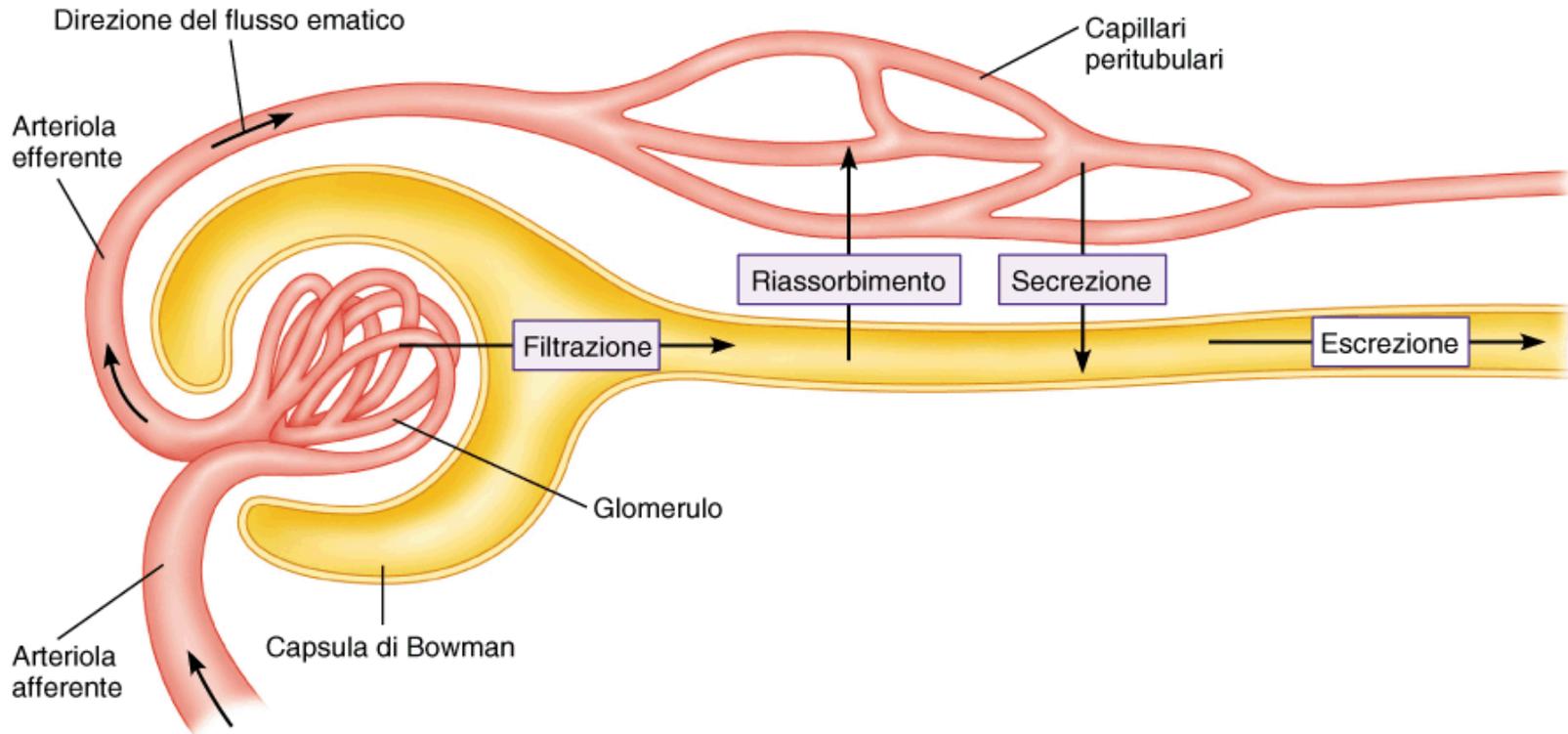


FIGURA 18.7 I tre processi di scambio che avvengono nei tubuli renali. La filtrazione, che avviene nel corpuscolo renale, consiste in un flusso di plasma privo delle proteine, dal glomerulo alla capsula di Bowman. Il riassorbimento, che avviene lungo i tubuli, è il movimento di acqua o dei soluti dal lume dei tubuli ai capillari peritubulari. Anche la secrezione avviene lungo i tubuli, ma consiste nel movimento di soluti dai capillari peritubulari al lume dei tubuli. Il quarto processo, l'escrezione, è l'espulsione di urina all'esterno del corpo.

Primo Stadio nella Formazione dell' Urina

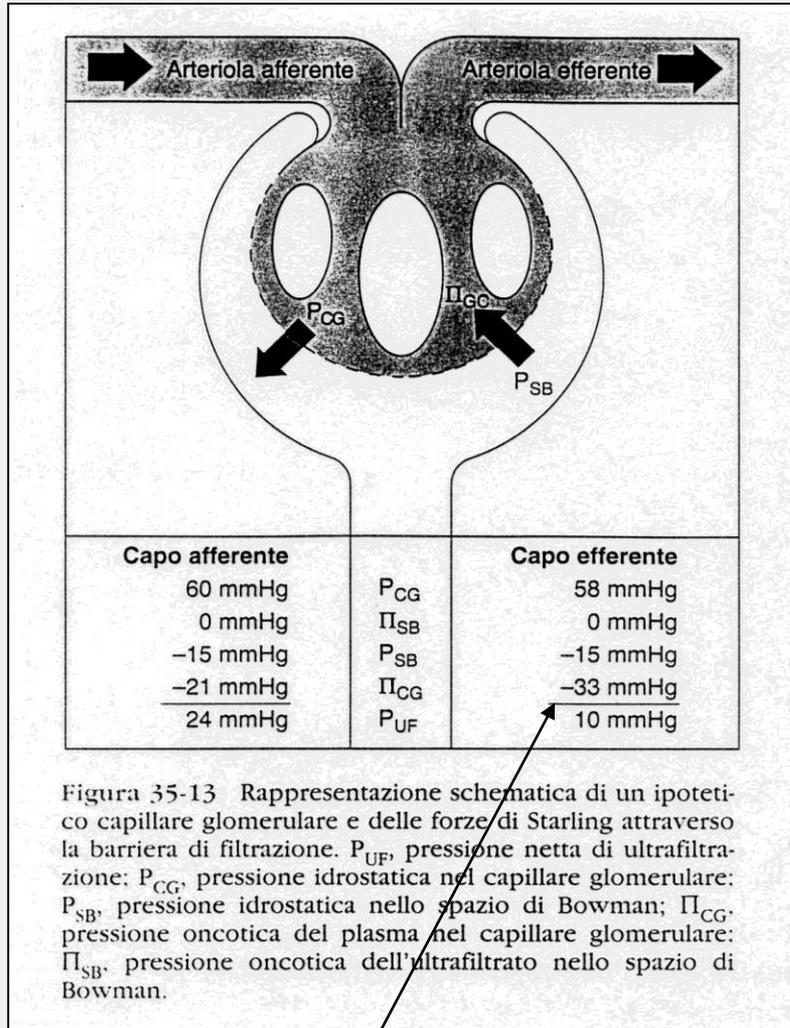
1 - ULTRAFILTRAZIONE DEL PLASMA attraverso i capillari glomerulari (movimento passivo di liquido dal capillare allo spazio di Bowman)

- **Barriera di filtrazione:**

- Endotelio capillare
- Membrana basale
- Endotelio della capsula di Bowman (podociti) (**FENESTRATO**)
- *i Podociti sono cellule capaci di endocitosi (alcune sostanze possono attraversare la barriera in questo modo)*
- *Cellule del MESANGIO: circondano i capillari glomerulari e hanno attività fagocitaria e CONTRATTILE (possono regolare il flusso sanguigno attraverso i capillari glomerulari)*
- *I glomeruli filtrano 1/5 del plasma ad ogni passaggio*
- *Non filtra solo acqua ma anche piccole molecole (fino a 15.000 di PM)*
- *Le particelle cariche negativamente filtrano con meno facilità*
- *Le piccole molecole legate alle proteine plasmatiche (legame proteico) rappresentano la quota non filtrabile (e. g. Ca^{++})*

Filtrazione Glomerulare

- I processi di filtrazione obbediscono all'equilibrio di Starling anche nel rene (pressione idrostatica e oncotica nei capillari e nello spazio di Bowman)



La caduta di pressione idrostatica è minima. Quello che cambia è la pressione oncotica

Il flusso di filtrazione = VFG

$$VFG = k_f ((P_{cg} - P_{sb}) - (\pi_{cg} - \pi_{sb}))$$

- Filtrazione nel lato afferente e riassorbimento nel lato efferente del capillare
- $K_f = 100$ volte maggiore che negli altri letti capillari
- K_f ridotto in diverse malattie renali (per riduzione del numero di capillari filtranti o se c'è vasocostrizione dell'arteriola afferente)
- VFG si modifica
 - se cambiano le pressioni a livello dell'arteriola afferente (ipertensione) ed efferente (congestione venosa)
 - se cambia la pressione idrostatica nello spazio di Bowman (calcoli renali che ostruiscono le vie urinarie)
 - se cambia la pressione oncotica dello spazio di Bowman (Glomerulonefrite: le proteine filtrano nello spazio di Bowman)

Secrezione e Riassorbimento del Filtrato

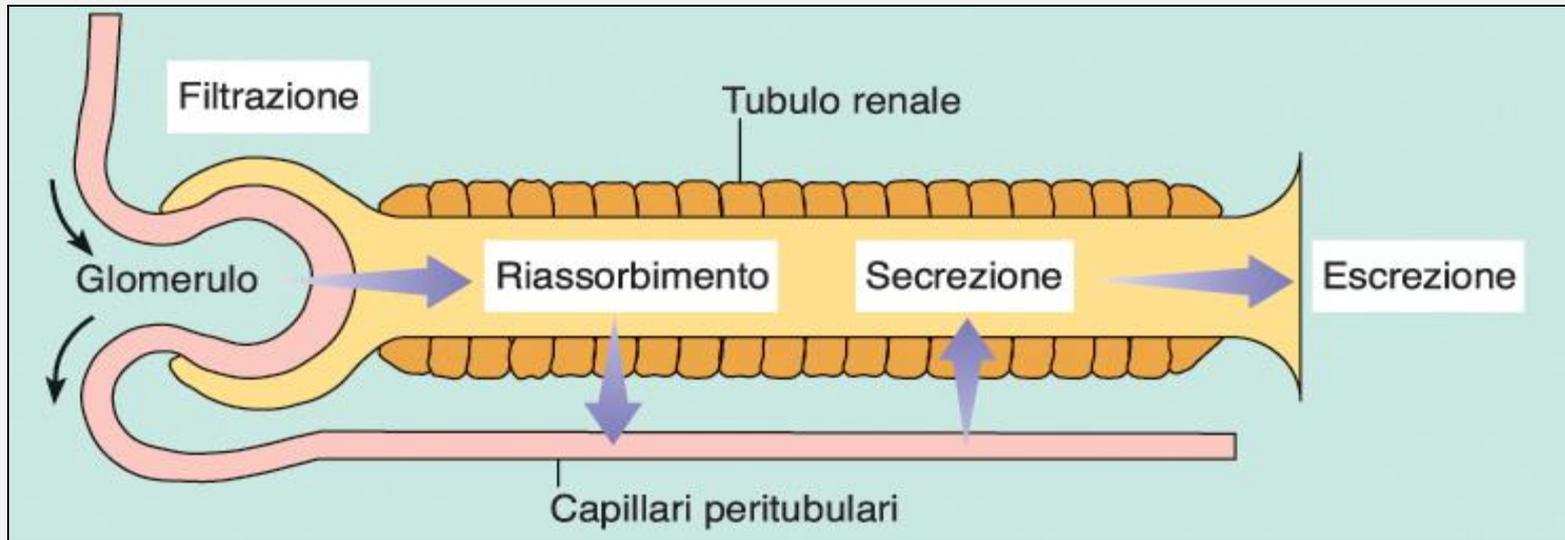
2 - SECREZIONE

- Attiva (metaboliti, farmaci, sostanze esogene)
- Attiva: protoni (equilibrio acido-base)

3- RIASSORBIMENTO

- Trasporto attivo (saturabile) o passivo (diffusione)
- **Acqua**
- Sostanze organiche (glucosio, urea, amminoacidi, vitamine)
- Sostanze inorganiche (cationi, anioni, sali minerali ...)

Escrezione



La **composizione** e il **volume** dell'urina è determinato da **tre** processi:

- Filtrazione glomerulare
- Riassorbimento tubulare
- Secrezione tubulare

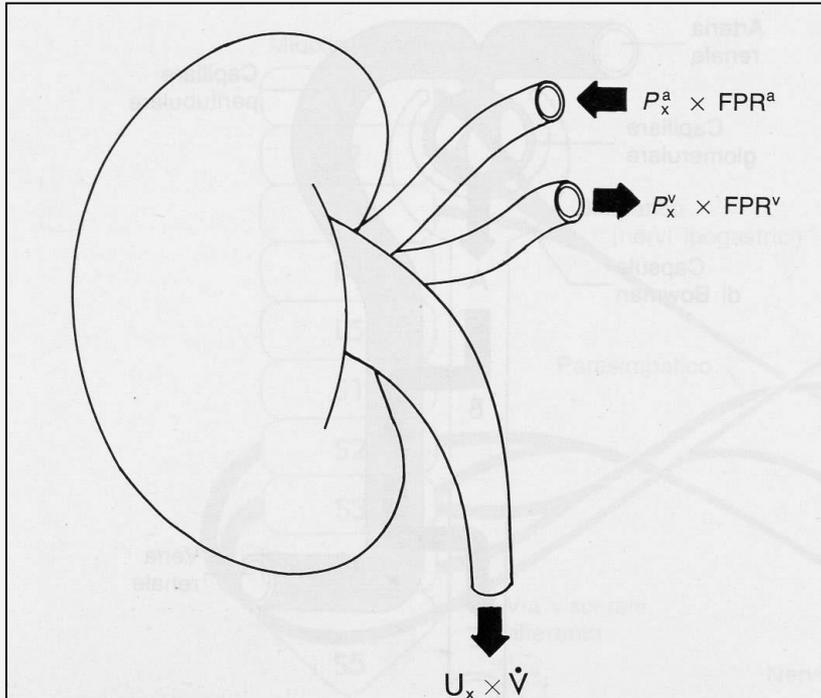
4- ESCREZIONE: **Quantità escreta = quantità filtrata - quantità riassorbita + quantità secreta**

TABELLA 18.1 Velocità normale di filtrazione e riassorbimento dell'acqua e di alcuni soluti

Sostanza	Filtrazione	Riassorbimento	Percentuale del carico filtrato riassorbito
Acqua	180 L/giorno	178,5 L/giorno	99,2%
Glucosio	800 mmol/giorno	800 mmol/giorno	100%
Urea	933 mmol/giorno	467 mmol/giorno	50%
Na ⁺	25,20 mol/giorno	25,05 mol/giorno	99,4%
K ⁺	720 mmol/giorno	620 mmol/giorno	86,1%
Ca ²⁺	540 mmol/giorno	530 mmol/giorno	98,1%
Cl ⁻	18,00 mol/giorno	17,85 mol/giorno	99,2%
HCO ₃ ⁻	4,320 mol/giorno	4,318 mol/giorno	>99,9%

Clearance (depurazione) Renale

La clearance renale rappresenta la quantità di plasma completamente depurato dal rene relativamente a una certa sostanza.



Ingresso	Uscita
Arteria renale	= Vena renale + Uretere
$P_x^a \times FPR^a$	$P_x^v \times FPR^v + U_x \times \dot{V}$

■ FIGURA 41.11 Relazioni dell'equilibrio di massa per il rene. Si veda il testo per la spiegazione dei simboli.

- Applicazione del Principio di conservazione della massa
- La quantità di una sostanza che entra nel rene nell'unità di tempo tramite l'arteria renale deve essere uguale alla quantità che esce dal rene tramite la vena renale e dall'uretere

$$FPR^a \cdot [x]^a = FPR^v \cdot [x]^v + V' u \cdot [x]^u *$$

- *Il concetto di clearance sottolinea la funzione escretoria del rene: quanto di una data sostanza prima presente nel plasma è stata eliminata con l'urina (il resto torna in circolo)*

$$Cx = [x]^u / [x]^a \cdot V' u **$$

* litri/min x moli/litro = moli / min

** La clearance è un flusso

Clearance (depurazione) Renale

- La velocità di escrezione renale (moli/min) di una sostanza x è proporzionale alla sua concentrazione nel plasma ($[x]_a$)

$$[x]_a \cdot k = V'_u \cdot [x]_u$$

- La proporzionalità (k) è la clearance (che è un flusso): *è il volume di plasma da cui una sostanza è stata rimossa e poi escreta nelle urine nel tempo t*

$$C_x \cdot [x]_a = V'_u \cdot [x]_u$$

$$C_x = [x]_u \cdot V'_u / [x]_a$$

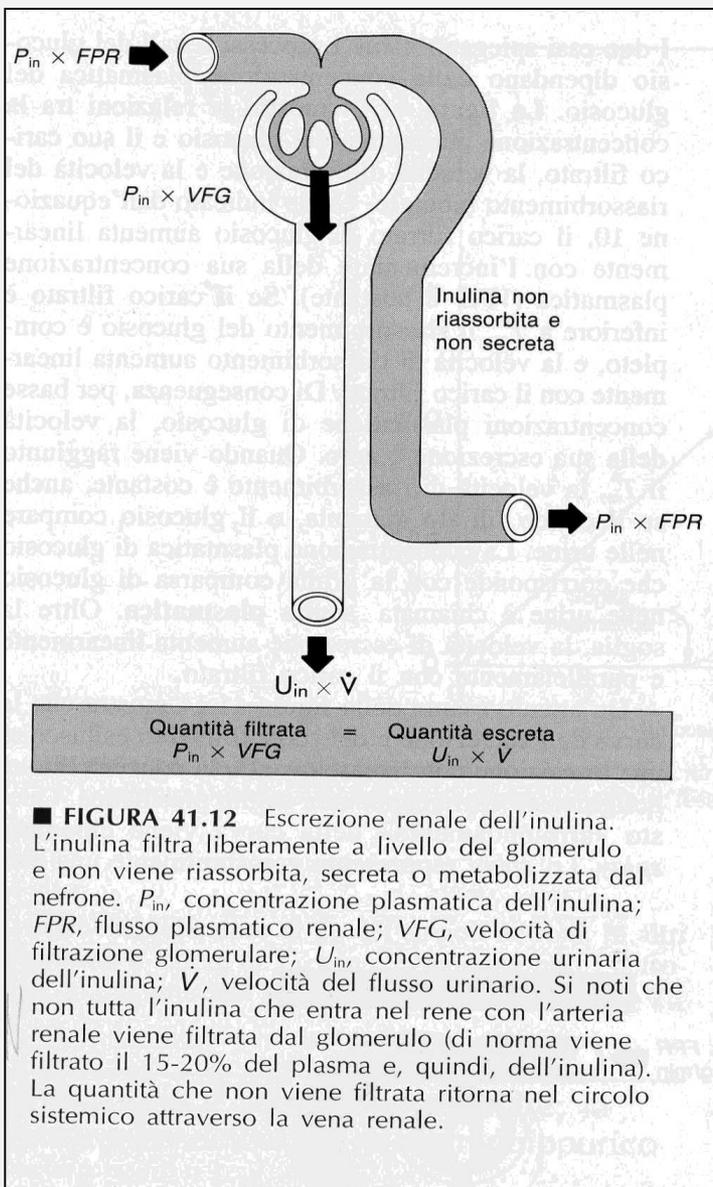
- **Esempio:** $[x]_a = 1 \text{ mg/dl}$; $[x]_u = 100 \text{ mg/dl}$; $V'_u = 1 \text{ ml/min} \Rightarrow 100 \times 1 / 1 = 100$
- **$C_x = 100 \text{ ml/min}$:** ogni minuto vengono completamente depurati 100 ml di sangue da quella sostanza x (e. g. un farmaco)

Clearance (depurazione) Renale

- Se la clearance è ridotta (rispetto ai valori “normali” per quella sostanza) i reni non funzionano bene !
 - Flusso plasmatico
 - e/o Filtrazione glomerulare
 - e/o Riassorbimento
 - e/o Secrezione
 - **ALTERATI**
- La clearance dell'INULINA (creatinina) consente di valutare l' entità della **filtrazione glomerulare**
- La clearance dell' acido para ammino ippurico (PAI) consente di valutare l' entità del **flusso plasmatico renale**

Clearance dell'Inulina

- Sostanza esogena (polimero del fruttosio) che viene filtrata ma non viene né riassorbita né secreta (né metabolizzata)
- **QUANTITA' FILTRATA = QUANTITA' ECRETATA**
- Misurare la clearance dell'inulina serve per valutare la velocità di filtrazione glomerulare (nell'urina ci sarà tanta inulina quanta ne è riuscita a filtrare)



In clinica si usa la creatinina plasmatica (derivato dalla creatina muscolare): la sua concentrazione nel plasma dipende dalla massa muscolare (viene un po' anche secreta (10% ... basta saperlo))

$$Cx = VFG$$

$$VFG \cdot [In]_a = V'u \cdot [In]_u$$

In situazioni "normali"

$$VFG = 125 \text{ ml/min}$$

$$VFG = 180 \text{ l/die}$$

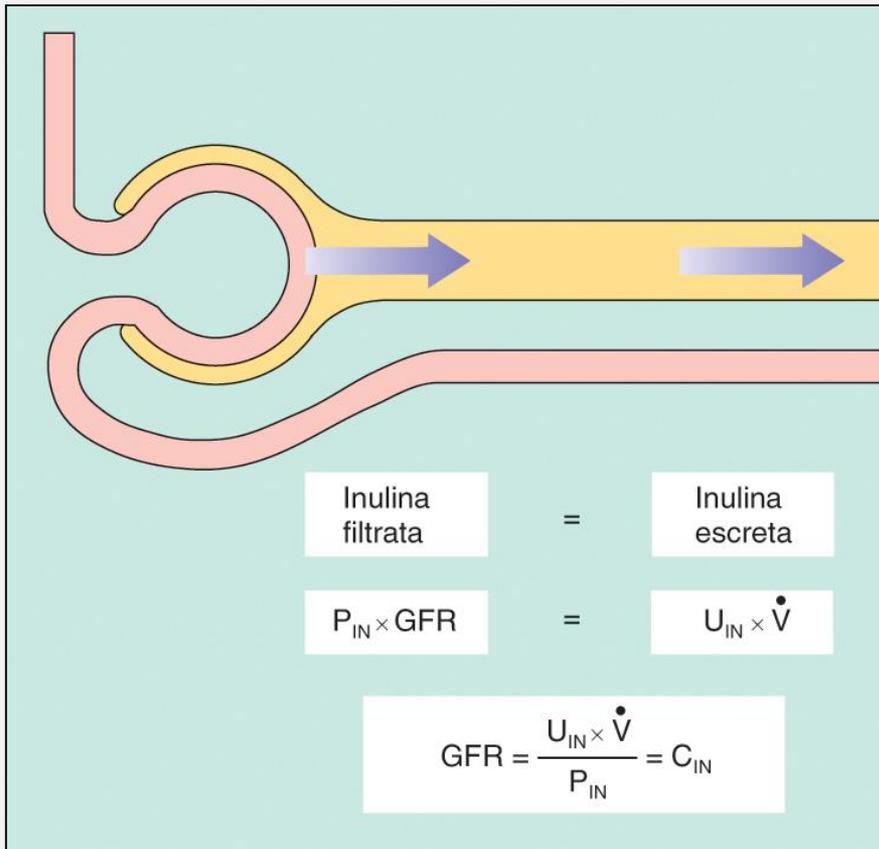
Se la clearance dell'inulina/creatinina è ridotta la VFG è anche ridotta: e. g. malattie renali con perdita di nefroni funzionanti

TABELLA 18.3 Clearance di alcune sostanze comuni trattate dai reni

Sostanza	Clearance (mL/min)	Risultato netto dell'azione renale (riassorbimento o secrezione)*
PAI	650	Secrezione
Creatinina	140	Secrezione
Inulina	125	Nulla
Potassio	12,0	Riassorbimento
Cloruro	1,3	Riassorbimento
Sodio	0,9	Riassorbimento
Glucosio	0	Riassorbimento

*VGF = 125 mL/min. Se la clearance è maggiore della VGF, si è avuta secrezione netta; se la clearance è minore della VGF, si è avuto riassorbimento netto.

VFG e Frazione di Filtrazione

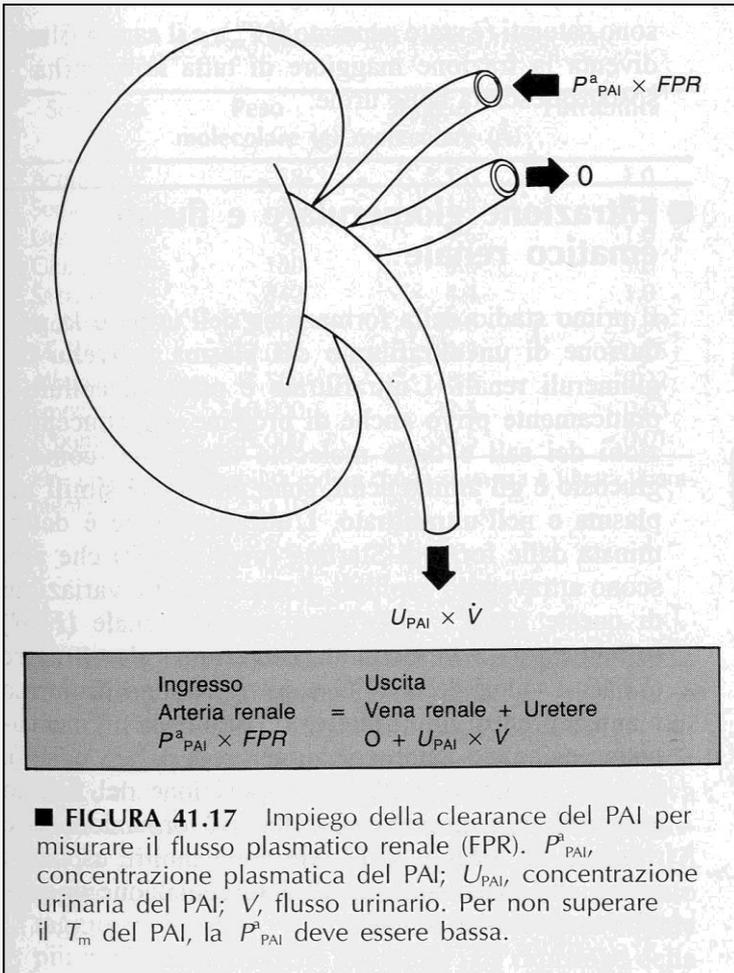


La VFG varia da soggetto a soggetto in base alle caratteristiche antropometriche (BSA)

- Non tutta l' inulina che entra nel rene viene filtrata: la frazione di filtrazione è di norma il 15 - 20% del plasma.
- Ad ogni passaggio solo il 15-20% del plasma viene filtrato e l' 80% del plasma attraversa il rene senza che succeda niente
- **VFG = 125 ml/min**
- **VFG = 180 l/die**
- (il plasma filtrato non viene perso con le urine ma viene riassorbito per il 99%)
- **Frazione di filtrazione:**
- **VFG / FPR**
- Flusso sanguigno renale = 1.25 l/min
- Flusso plasmatico renale = 675 ml/min
- $FF = 125/675 = 18\%$

Clearance del PAI

- Sostanza esogena che viene **filtrata e secreta**, ma **non riassorbita** (non c'è PAI nella vena renale)
- **QUANTITA' FILTRATA + QUANTITA' SECRETA = QUANTITA' ECRETATA**
- Misurare la clearance del PAI serve per valutare il **flusso plasmatico renale**



Se la concentrazione del PAI è bassa, questo viene completamente rimosso in un singolo passaggio (limite al trasporto massimo)

$$Cx = FPR$$

$$FPR \cdot [PAI]_a = V'_u \cdot [PAI]_u$$

In situazioni “normali”

$$FPR = 675 \text{ ml/min}$$

$$FER = 1.25 \text{ l/min}$$

(HCT= 45 %)

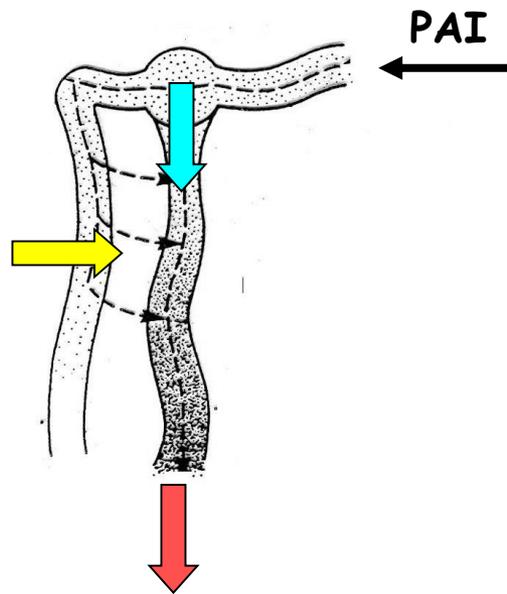
Se la clearance del PAI è ridotta/aumentata il flusso plasmatico renale è alterato

Flusso plasmatico renale Clearance del PAI

$$FPR = \frac{V_u \times C_u}{C_p}$$

$$Q_p = FPR \times C_p$$

$$Q_u = V_u \times C_u$$



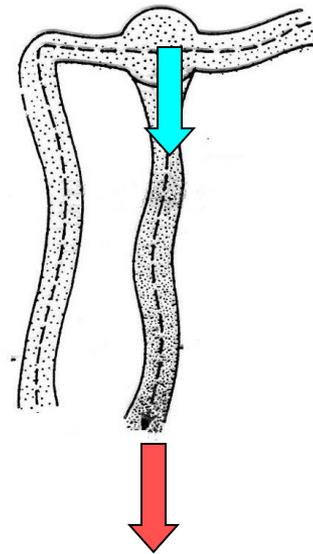
Filtrazione glomerulare Clearance dell'inulina

$$VFG = \frac{V_u \times C_u}{C_p}$$

Inulina

$$Q_f = VFG \times C_p$$

$$Q_u = V_u \times C_u$$



Escrezione = filtrazione + secrezione

Escrezione (Q_u) = filtrazione (Q_f)

Clearance, Secrezione e Riassorbimento

- La maggior parte delle sostanze presenti nel plasma che vengono filtrate vengono anche secrete o riassorbite: la loro clearance riflette il meccanismo di trasporto **predominante**

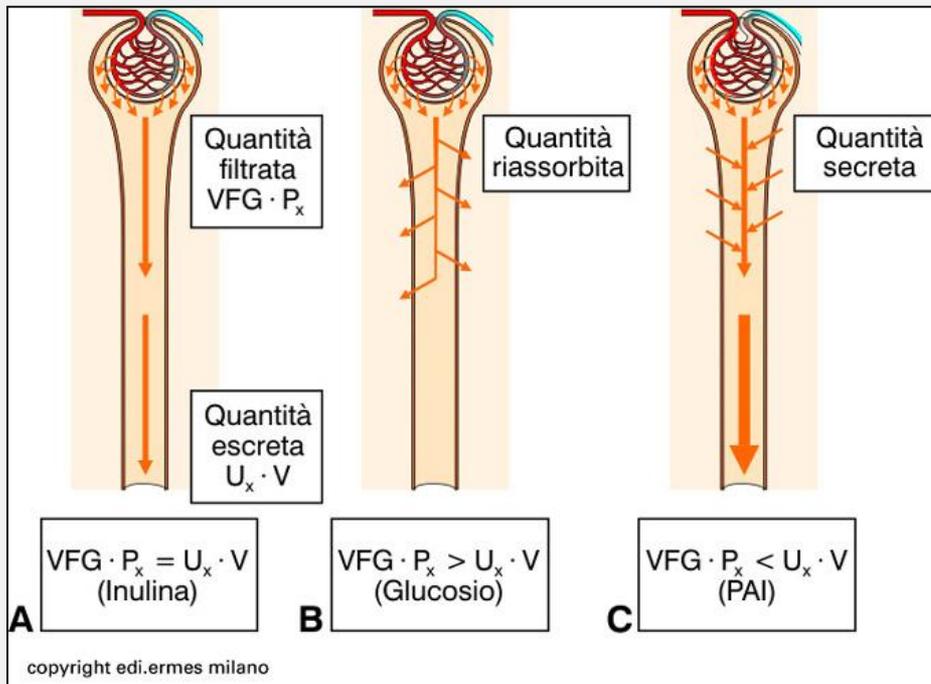
- Se la clearance di una sostanza è maggiore della clearance dell'inulina vuol dire che c'è stata **secrezione** (PAI, farmaci e sostanze dannose per l'organismo)

- Se la clearance di una sostanza è minore della clearance dell'inulina vuol dire che c'è stato **riassorbimento** (glucosio, aminoacidi, urea ...)

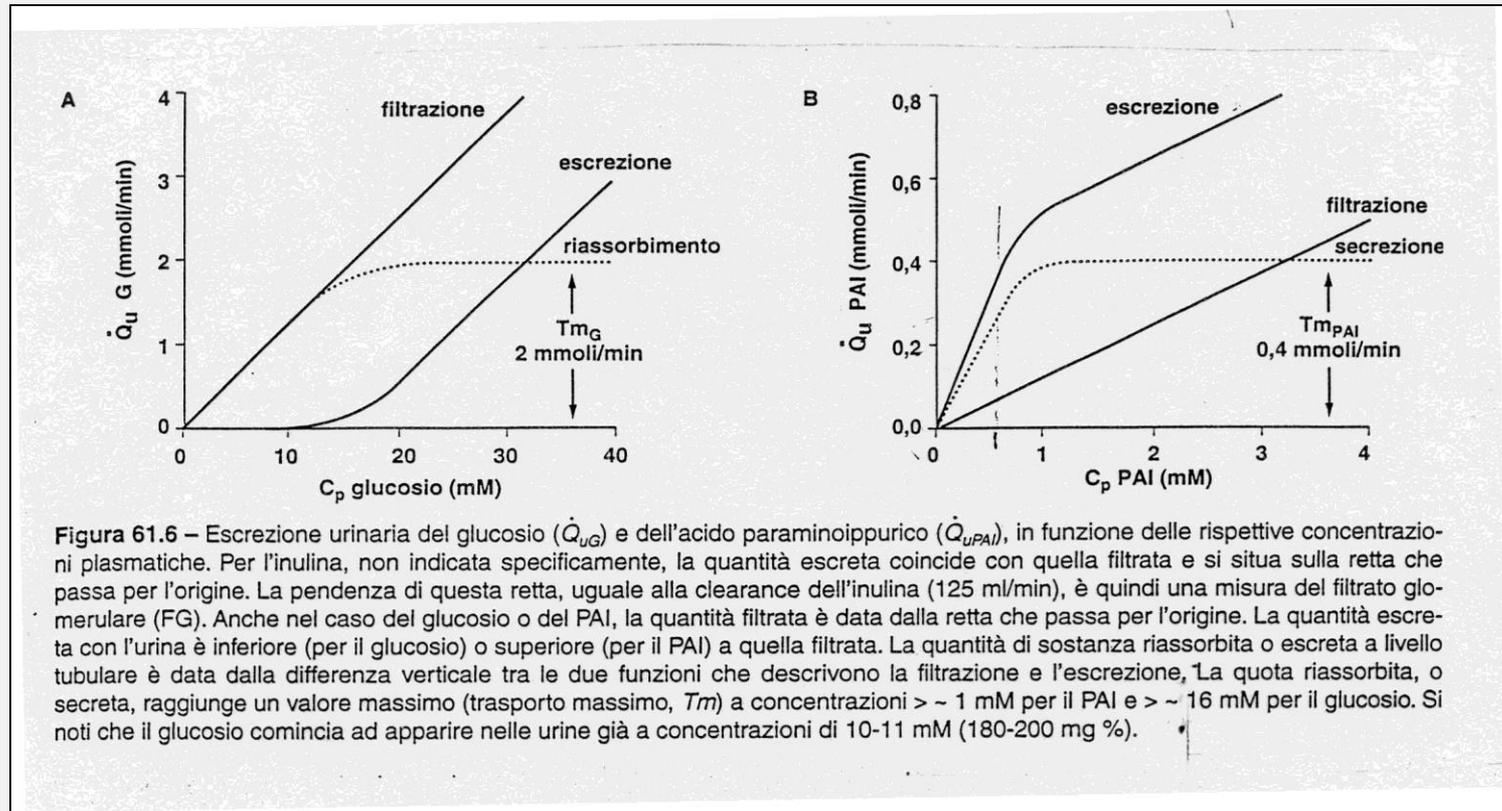
- **Sostanze Riassorbite**

- La clearance dipende dal **CARICO FILTRATO**: il trasporto tubulare massimo è limitato !!!

- La clearance del glucosio, p.e., in condizioni normali è **ZERO**: viene tutto riassorbito e non compare nelle urine



Clearance del Glucosio



- **Soglia renale per il glucosio:** quando la concentrazione di glucosio nel plasma supera i **180 mg/100ml (10 mM)***, il trasporto attivo si **satura** (il riassorbimento arriva a plateau) e la concentrazione di glucosio nelle urine sale in proporzione alla concentrazione plasmatica (aumenta l'escrezione di glucosio)

DIABETE** ==> GLICOSURIA ==> POLIURIA ==> DIURESIS OSMOTICA

* $[Glu]_p$ normale = 70-100 mg/100 ml

** maltodestrine

Autoregolazione del Flusso Ematico Renale (FER)

- (tra 80 e 180 mmHg di Pa) (anche nel rene denervato: proprietà intrinseca dell'organo)
- *serve per disaccoppiare la funzione renale dalla pressione arteriosa e per assicurare che l'escrezione e l'assunzione di acqua e soluti*

rimangono in equilibrio

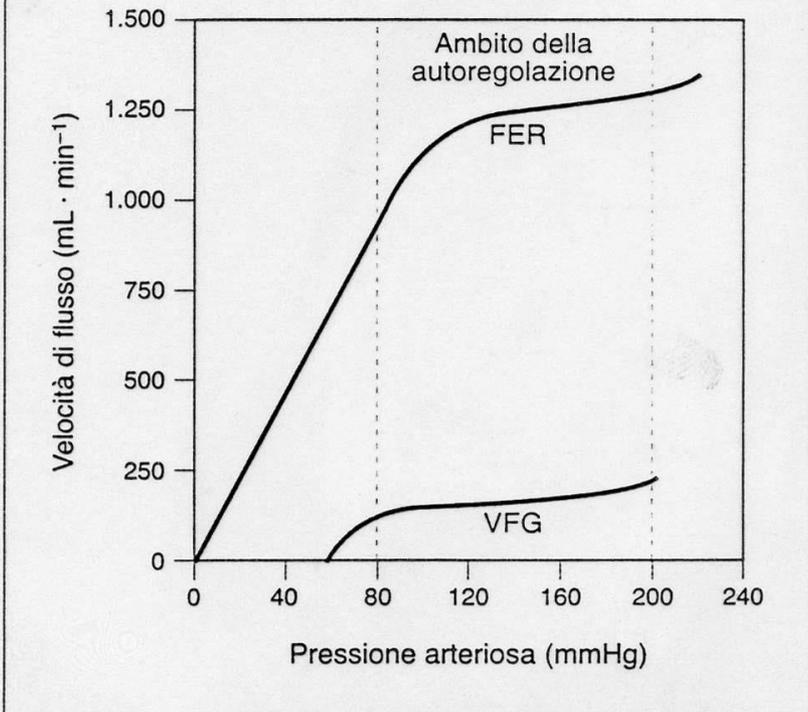


Figura 35-14 Relazioni tra pressione arteriosa, flusso ematico renale e velocità di filtrazione glomerulare (VGF). L'autoregolazione mantiene costante il flusso ematico renale e VGF quando la pressione arteriosa varia tra 90 e 180 mmHg.

FER

- Determina la VFG
- (Frazione di filtrazione: VFG / FPR) e quindi determina la velocità di riassorbimento di acqua e soluti
- influisce sul processo di concentrazione delle urine

$$FER = \Delta P / R$$

- ΔP pressione arteria renale - pressione vena renale
- R = resistenze vascolari renali

1. meccanismo MIOGENO
2. Feedback tubulo glomerulare

Meccanismo Miogeno-Feedback TG

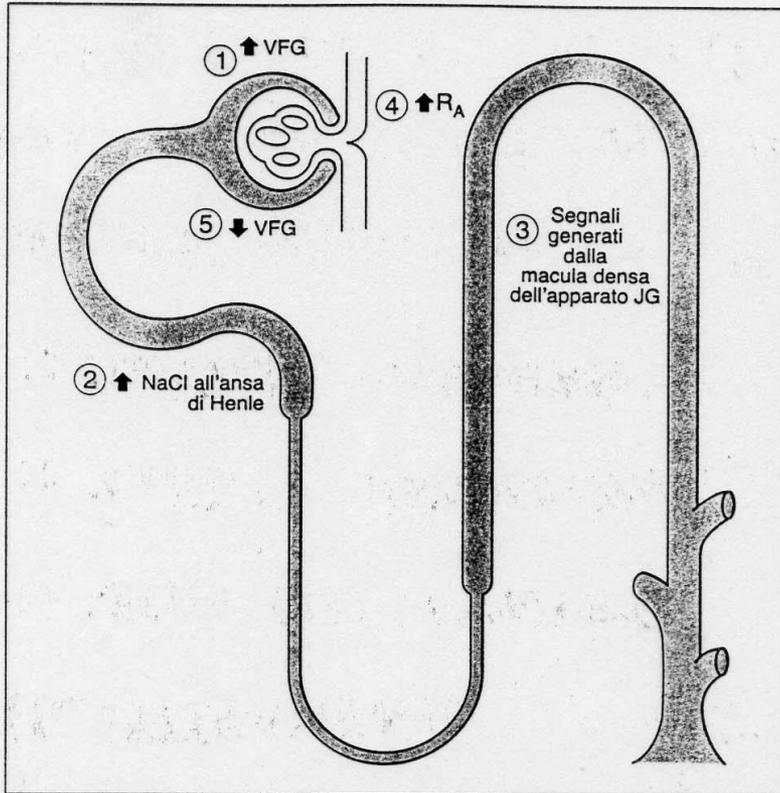


Figura 35-15 Il *feedback* tubulo-glomerulare. Un aumento di VFG (1) incrementa la quantità di NaCl che giunge all'ansa di Henle (2); l'aumento è rilevato dalla macula densa che lo converte in segnali (3) capaci di incrementare la resistenza dell'arteriola afferente (R_A , 4) che riduce VFG (5). (Ridisegnato da Cogan MG: *Fluid and electrolytes: physiology and pathophysiology*, Nowalk, 1991, Appleton & Lange).

1 - meccanismo MIOGENO

Se la pressione arteriosa aumenta, l'arteriola afferente si distende (aumento della pressione idrostatica) e la sua muscolatura liscia si contrae: R aumenta e il flusso rimane costante

2 - Feedback tubulo glomerulare

L'apparato juxtaglomerulare rileva la VFG (e. g. il **flusso** nel liquido tubulare) (più correttamente rileva la quantità di NaCl che transita a livello della macula densa e che dipende da VFG): se il flusso aumenta la muscolatura dell'arteriola si contrae, il diametro dell'arteriola diminuisce e il flusso si riduce

Controllo Estrinseco

- Nonostante l'autoregolazione, in condizioni critiche posso sacrificare FER e VFG a favore di un aumento della pressione arteriosa: **CONTROLLO ESTRINSECO** delle resistenze periferiche renali

- Controllo **simpatico** (scarica di NA e A surrenale): la reazione di attacco e fuga porta a costrizione delle arteriole renali e sistemiche per aumentare Pa e GC (FER e VFG diminuiscono)

- Controllo **ormonale** (sistema Renina-Angiotensina II): aumento delle R periferiche (costrizione delle arteriole sistemiche e renali) per frenare la caduta di Pa a scapito di FER e VFG

- Hanno effetto sullo stato di contrazione delle arteriole renali anche PNA, ADH, Glucocorticoidi, NO ...

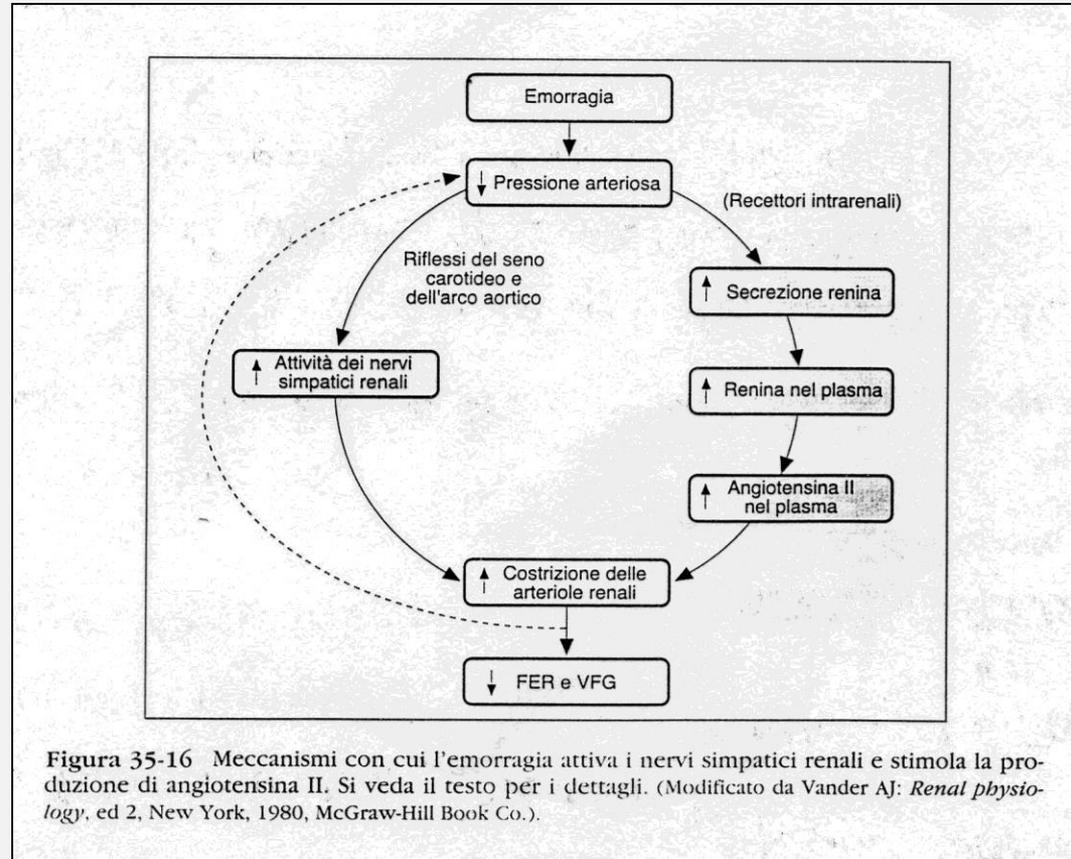
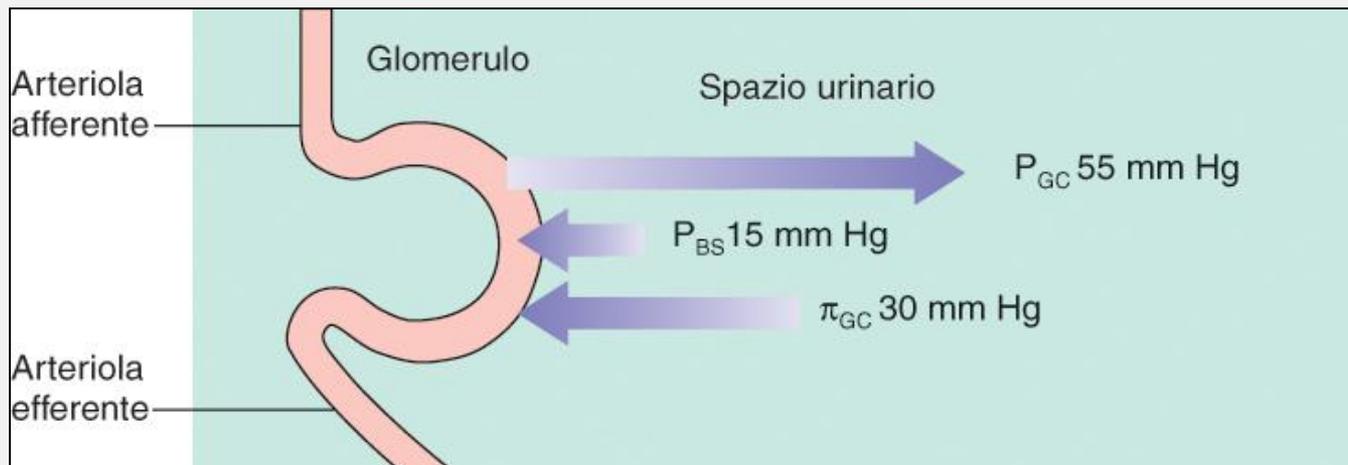


Figura 35-16 Meccanismi con cui l'emorragia attiva i nervi simpatici renali e stimola la produzione di angiotensina II. Si veda il testo per i dettagli. (Modificato da Vander AJ: *Renal physiology*, ed 2, New York, 1980, McGraw-Hill Book Co.).

Il controllo è per lo più sull'arteriola afferente

Filtrazione e Pressione Arteriosa



- In condizioni fisiologiche la pressione nella capsula di Bowman è costante (pari a 15 mmHg) e la pressione oncotica nello spazio di Bowman è zero (le proteine non possono filtrare ... a parte un po' di albumina ...) quindi **la pressione idrostatica capillare è l'unica forza che favorisce la filtrazione**
- **VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA POSSONO PORTARE A VARIAZIONI DELLA VFG**
- La pressione oncotica del plasma cambia passando dall'arteriola afferente a quella efferente perché man mano il plasma si "concentra".

2. Funzioni tubulari, riassorbimento obbligatorio dell'acqua

Obiettivi

- Funzioni e meccanismi tubulari di riassorbimento del TCP
- Riassorbimento del sodio
- Riassorbimento isoosmotico dell'acqua
- Riassorbimento del GLU
- Trasporto del potassio
- Riassorbimento dei carboidrati e degli aa
- Secrezione del TCP
- Sistema a moltiplicazione controcorrente dell'ansa di Henle
- Riassorbimento-secrezione di calcio e fosfato

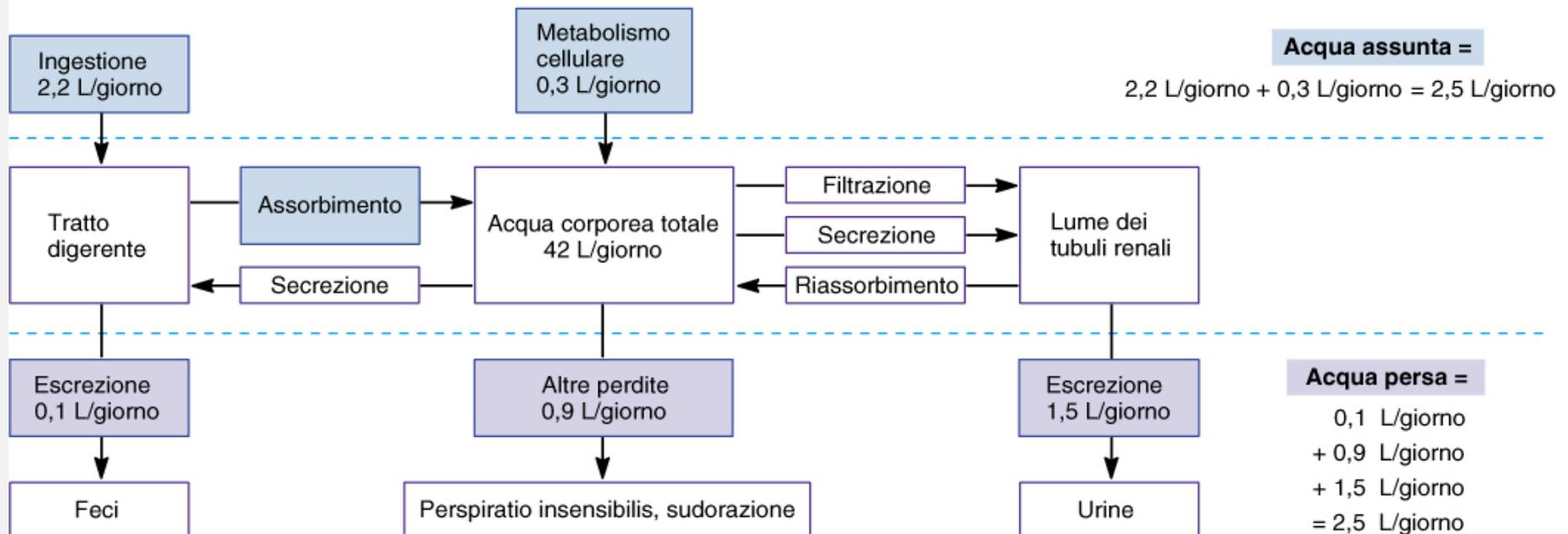


FIGURA 19.3 Fattori che influenzano il bilancio idrico. L'acqua dell'organismo comprende quella assorbita attraverso il tratto digerente e quella prodotta dal metabolismo cellulare, che approssimativamente in totale è di 2,5 litri al giorno. L'acqua perduta dal corpo comprende quella escretata con le urine e le feci e persa con la sudorazione e con la respirazione, in totale è circa 2,5 litri al giorno. In queste condizioni l'organismo è in equilibrio idrico.

Funzioni Tubulari

- Il 99% del filtrato viene **riassorbito** lungo il tubulo renale
- Funzioni tubulari: la composizione dell'ultrafiltrato viene modificata da processi di secrezione e riassorbimento

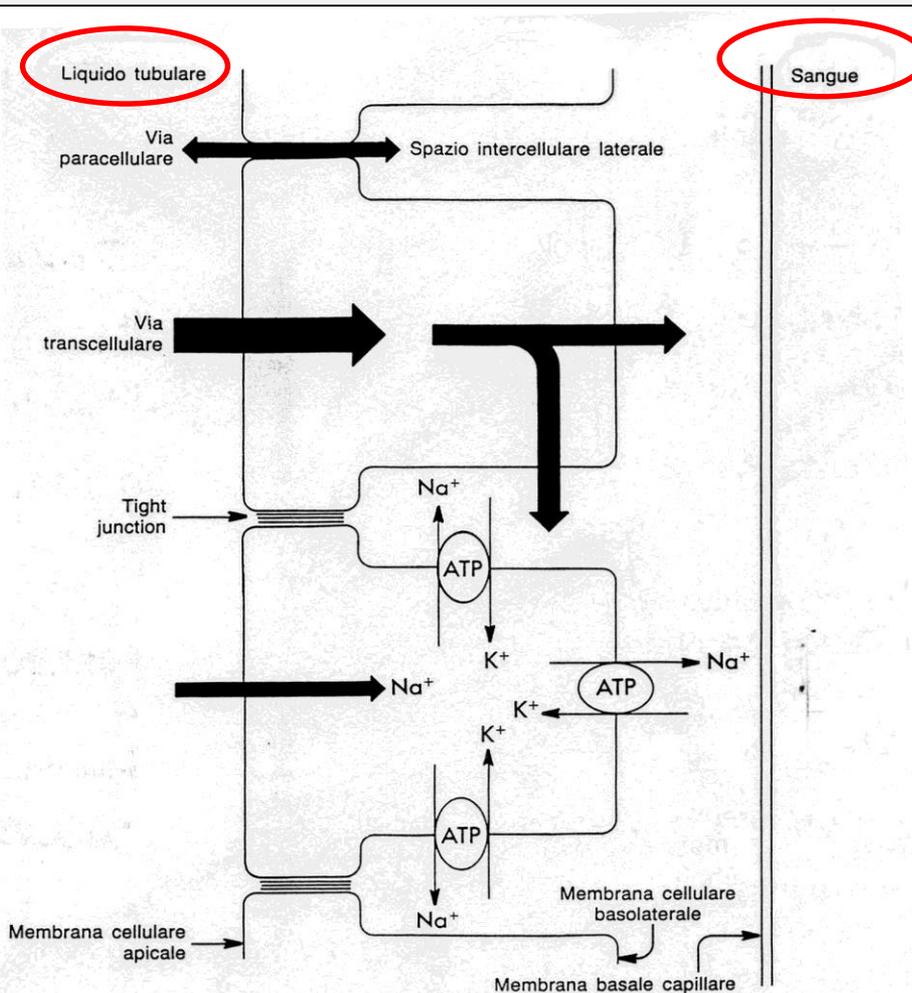


Figura 36-1 Le vie del trasporto paracellulare e transcellulare nel tubulo prossimale. Si veda

- **Movimenti passivi** (per gradiente elettrochimico)
- **Movimenti attivi** (trasporto attivo primario e secondario)
- **Via paracellulare** (ioni e H_2O)
- **Via transcellulare** (Glucosio, amminoacidi ...)
- *Le giunzioni strette delimitano le proteine di membrana in porzioni precise (la Na^+ / K^+ ATPasi si trova SOLO sulla membrana basolaterale)*

Tubulo prossimale

- **ULTRAFILTRATO: PRIVO DI CELLULE E DI PROTEINE, IL RESTO PASSA TUTTO: stessa concentrazione che nel plasma**

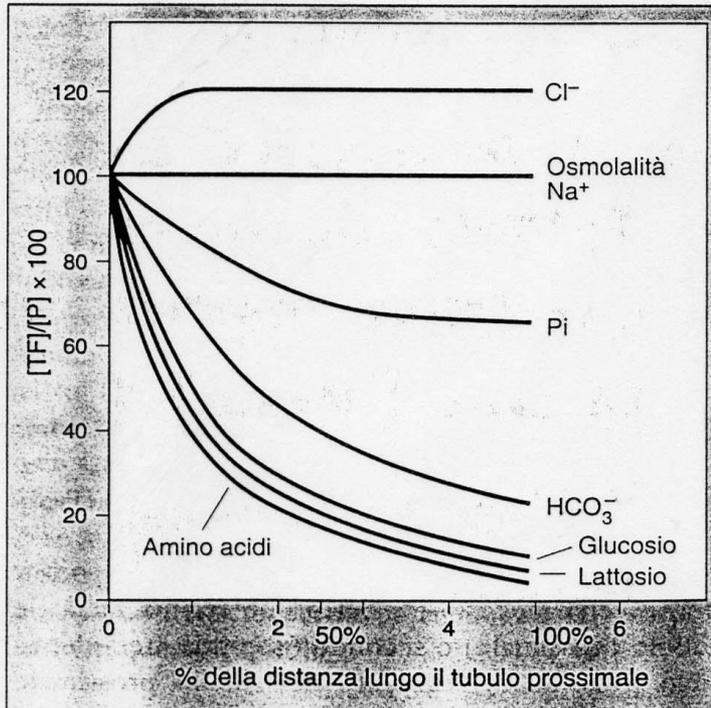


Figura 36-3 Concentrazione dei soluti nel liquido tubulare in funzione della distanza lungo il tubulo prossimale. [TF] è la concentrazione della sostanza nel liquido tubulare; [P] è la concentrazione della sostanza nel plasma. I valori superiori a 100 indicano che è stato riassorbito relativamente meno soluto che acqua, mentre i valori inferiori a 100 indicano che è stato riassorbito relativamente più soluto che acqua. (Modificata da Vander AJ: *Renal physiology*, ed 4, New York, 1991, McGraw-Hill Co.).

- **Nel tubulo contorto prossimale viene riassorbito il 67% della quantità filtrata di**

- **H₂O**
- **Sodio**
- **Potassio**
- **Calcio**
- **Fosfati**
- **Bicarbonati**
- **Glucosio**
- **Lattosio**
- **Amminoacidi**

- **In ciascun caso il riassorbimento dipende dal gradiente per il sodio creato e mantenuto dalla Na⁺/ K⁺ ATPasi**

• Riassorbimento di sodio

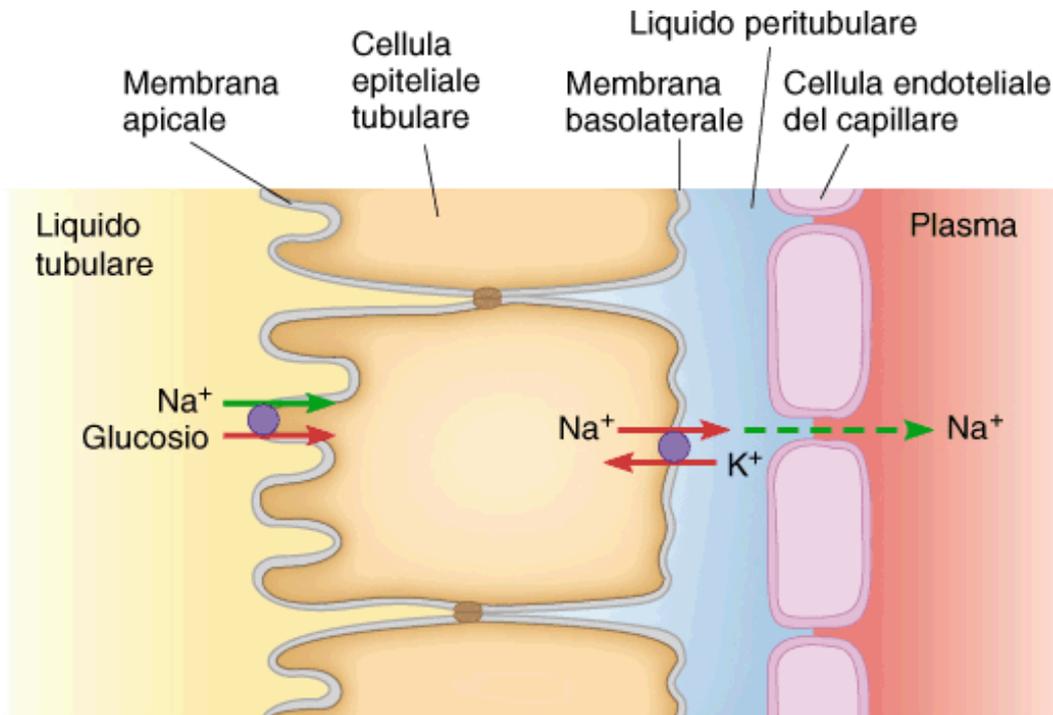


FIGURA 19.4 Meccanismo del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale. Il sodio viene attivamente trasportato attraverso la membrana basolaterale nel liquido peritubulare mediante la pompa Na^+/K^+ . Il sodio si muove dal liquido tubulare all'interno della cellula epiteliale attraverso canali per il sodio o per mezzo di un cotrasporto con altre molecole come il glucosio.

Riassorbimento di sodio

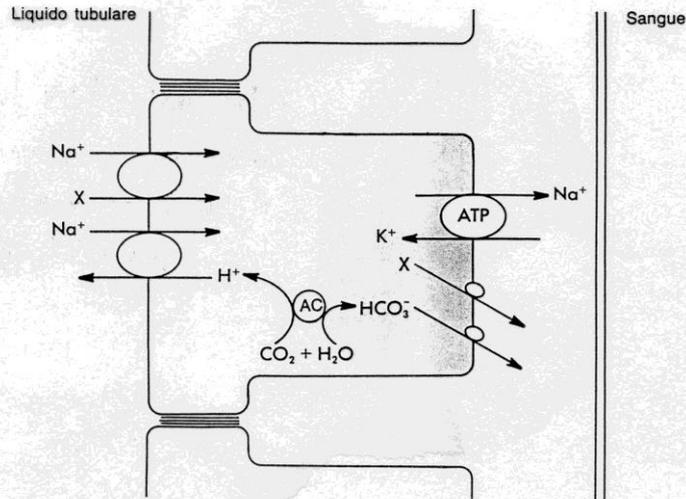
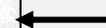


Figura 36-2 I processi del trasporto di Na^+ nella prima metà del tubulo prossimale. La proteina di cotrasporto $\text{Na}^+\text{-X}$ indica la presenza di 5 diversi meccanismi di sinporto. X rappresenta il glucosio, gli aminoacidi, il fosfato, il cloro o il lattato. CO_2 e H_2O si combinano all'interno della cellula per formare H^+ e HCO_3^- , in una reazione facilitata dall'enzima anidrasi carbonica (AC).

- Nel primo tratto del tubulo contorto prossimale il riassorbimento del sodio è passivo (per gradiente generato dalla pompa Na^+ / K^+) ed è accoppiato al riassorbimento di bicarbonato e alla secrezione di protoni (equilibrio acido-base)
- Assieme al sodio vengono riassorbite anche altre sostanze (glucosio, amminoacidi ...) per simporto



- Nel secondo tratto del tubulo contorto prossimale il riassorbimento del sodio è accoppiato al riassorbimento di cloro
 - 1- per diffusione lungo la via paracellulare
 - 2 - in scambio con protoni e basi lungo la via transcellulare

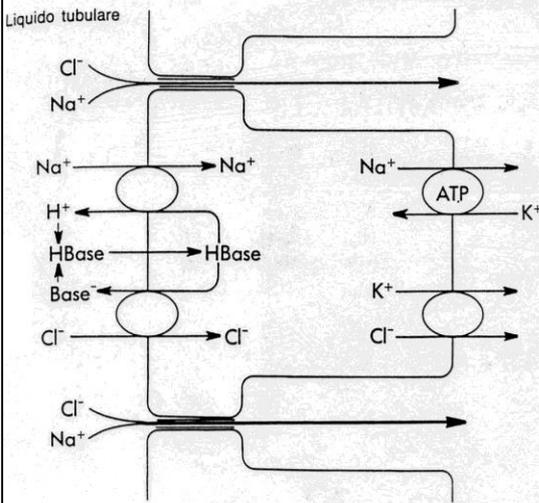
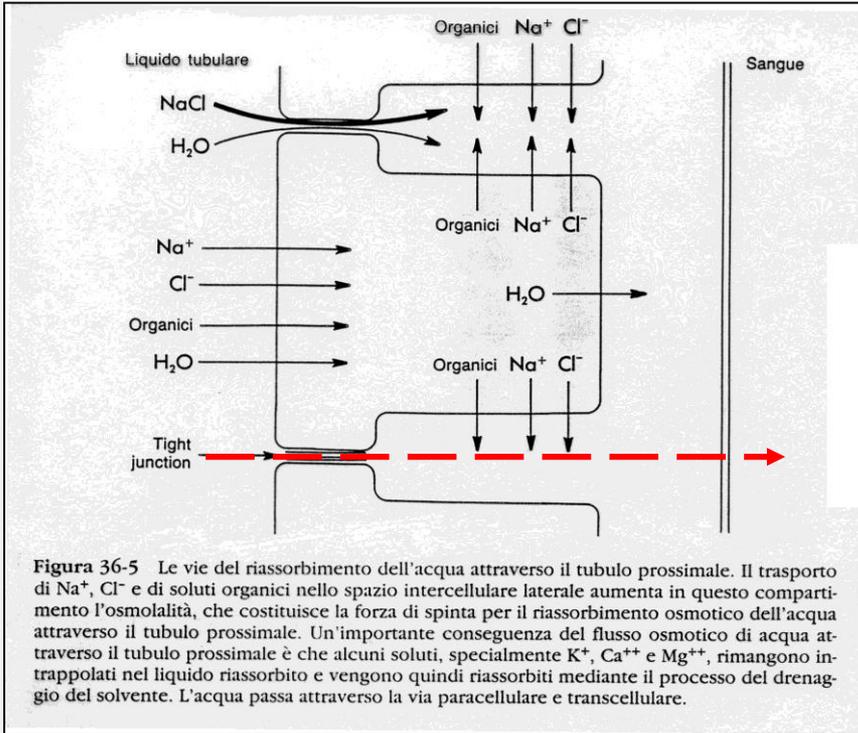


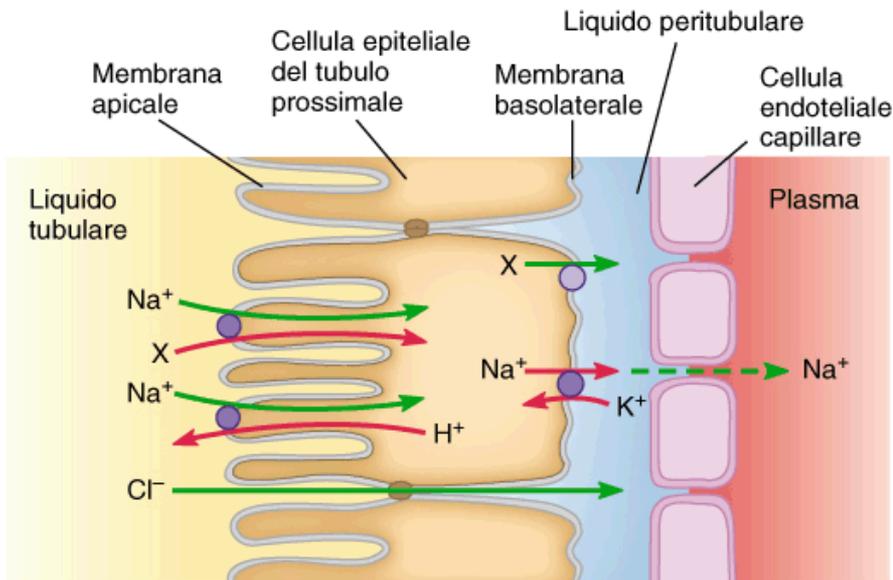
Figura 36-4 I processi di trasporto del Na^+ nella seconda metà del tubulo prossimale. Na^+ e Cl^- penetrano nella cellula attraverso la membrana apicale mediante due meccanismi di antiporto paralleli $\text{Na}^+\text{-H}^+$ e $\text{Cl}^-\text{-Base}^-$. Possono essere presenti in questo processo più di un antiporto per la base, anche se nella figura ne è stato riportato uno solo. La Base^- e H^+ secreti nel liquido tubulare si combinano per formare un complesso HBase che può attraversare la membrana plasmatica. L'accumulo di HBase nel liquido tubulare stabilisce un gradiente di concentrazione che favorisce la diffusione dell' HBase attraverso la membrana cellulare apicale. Dentro la cellula, H^+ e Base^- si dissociano e retrodiffondono nel liquido tubulare attraverso la membrana apicale. Il risultato netto è l'assunzione di NaCl attraverso la membrana apicale. La base può essere OH^- , HCO_3^- o ossalato. Il voltaggio transepiteliale (con il lume positivo) è generato dalla diffusione di Cl^- (dal lume al sangue) attraverso le *tight junction*. L'elevata $[\text{Cl}^-]$ nel liquido tubulare fornisce la forza per la diffusione del Cl^- .

Riassorbimento iso-osmotico

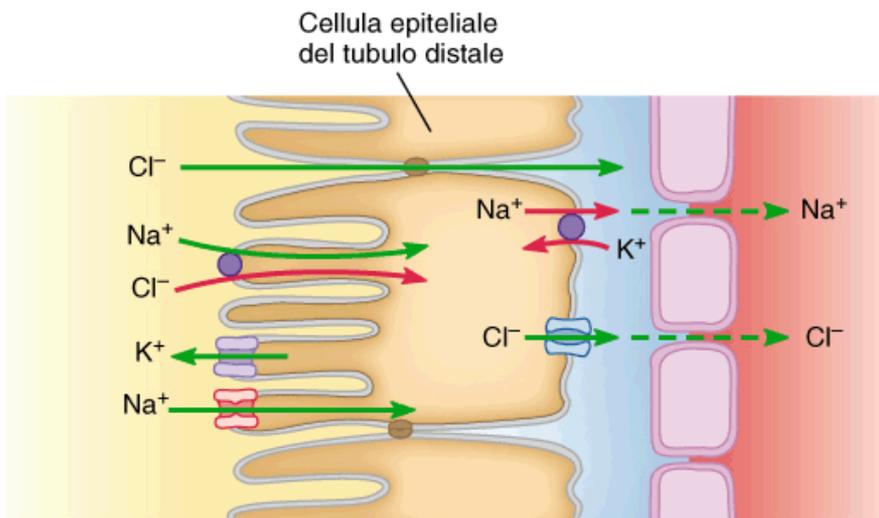


- Il riassorbimento di soluti nel tubulo contorto prossimale è associato al riassorbimento di acqua, che li segue per gradiente osmotico
- *l'aumento della pressione idrostatica nel liquido interstiziale favorisce il riassorbimento di acqua verso i capillari peritubulari*
- nel Tubulo Contorto Prossimale il **RIASSORBIMENTO è ISO-OSMOTICO**

- Nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle il riassorbimento del sodio è **ATTIVO** (ulteriore 20% del filtrato riassorbito) ma questo tratto è impermeabile all'acqua (**IL LIQUIDO TUBULARE DIVENTA IPOSMOTICO**)
- Un ulteriore 7% viene riassorbito attivamente a livello del tubulo distale sotto il controllo dell'aldosterone
- il 3% finale a livello del dotto collettore (riassorbimento facoltativo)



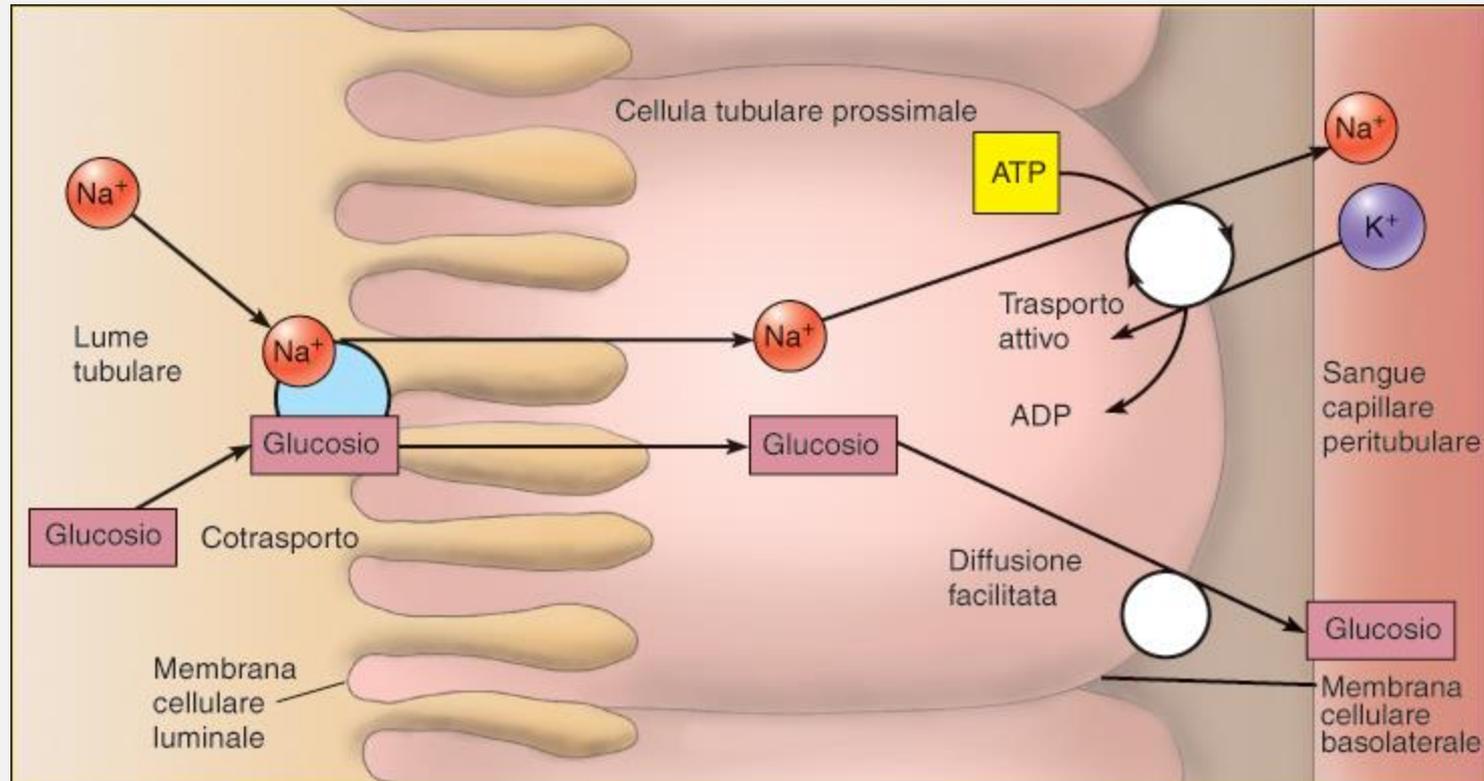
(a) Riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale



(b) Riassorbimento di sodio nel tubulo distale

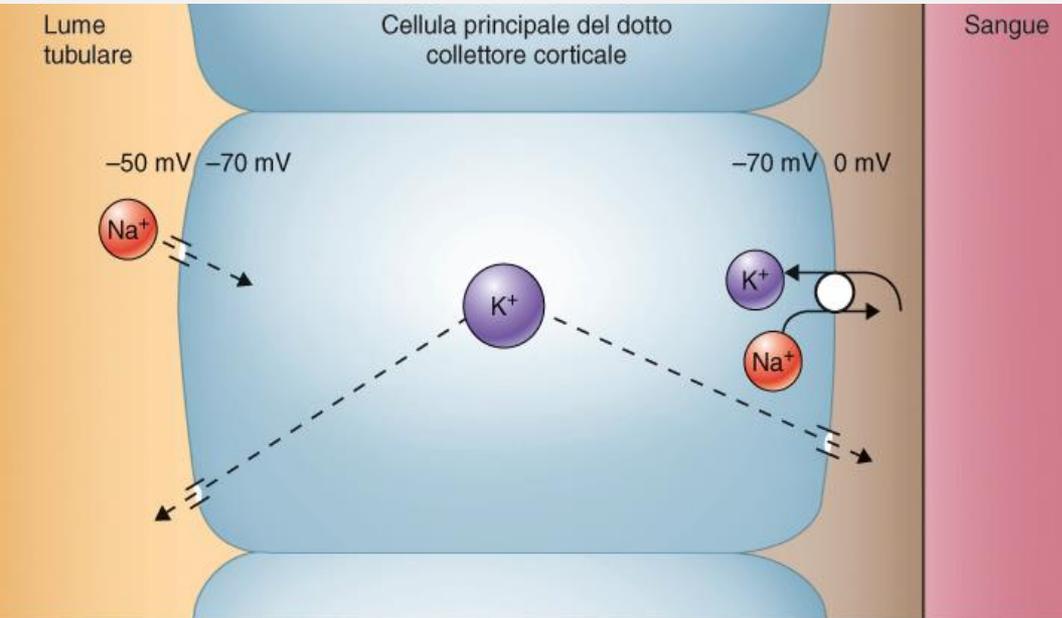
FIGURA 19.13 Meccanismi di riassorbimento del sodio nei tubuli prossimale e distale. **(a)** Riassorbimento del sodio nel tubulo prossimale. Il sodio è trasportato attivamente attraverso la membrana basolaterale dalla pompa Na^+/K^+ . Il sodio attraversa la membrana apicale sia per cotrasporto con una molecola organica (X), come il glucosio o un amminoacido, che per controtrasporto con un altro ione come l'idrogeno. Notare che il cloro segue il riassorbimento del sodio. **(b)** Riassorbimento del sodio nel tubulo distale. Il sodio è ugualmente trasportato attraverso la membrana basolaterale dalla pompa Na^+/K^+ . Il sodio attraversa la membrana apicale sia per cotrasporto con gli ioni cloruro che attraverso i canali del sodio. La secrezione di potassio dal liquido peritubulare nel lume tubulare alcune volte accompagna il riassorbimento di sodio.

Riassorbimento del glucosio



In ciascun caso il riassorbimento dipende dal gradiente per il sodio creato e mantenuto dalla Na^+/K^+ ATPasi

Trasporto del K^+



- La maggior parte del K^+ filtrato è riassorbito nel TCP e nell'ansa di Henle
- In eccesso di K^+ , si ha secrezione nei dotti collettori (cellule principali)
- Fattori che influenzano la secrezione di K^+ :
 - concentrazione intracellulare di K^+
 - aumento del livello plasmatico di aldosterone
 - negatività elettrica del lume
 - aumento del flusso tubulare

Sostanze riassorbite

Tabella 36-1 Filtrazione, escrezione e riassorbimento di acqua, elettroliti e soluti

Sostanza	Unità di misura	Filtrazione	Escrezione	Riassorbimento	Carico filtrato riassorbito %
Acqua	L per die	180	1.5	178.5	99.2
Na ⁺	mEq per die	25 200	150	25 050	99.4
K ⁺	mEq per die	720	100	620	86.1
CA ⁺⁺	mEq per die	540	10	530	98.2
HCO ₃ ⁻	mEq per die	4320	2	4318	99.9+
Cl ⁻	mEq per die	18 000	150	17 850	99.2
Glucosio	mmol per die	800	0	800	100.0
Urea	g per die	56	28	28	50.0

* La quantità filtrata di ogni sostanza è calcolata moltiplicando la concentrazione di quella sostanza nell'ultrafiltrato per la velocità di filtrazione glomerulare; per esempio, il carico filtrato di Na⁺ è calcolato come segue: concentrazione di Na⁺ nell'ultrafiltrato (140 mEq · L⁻¹) × velocità di filtrazione glomerulare (180 L per die) = 25 200 mEq per die.

• Riassorbimento di H₂O

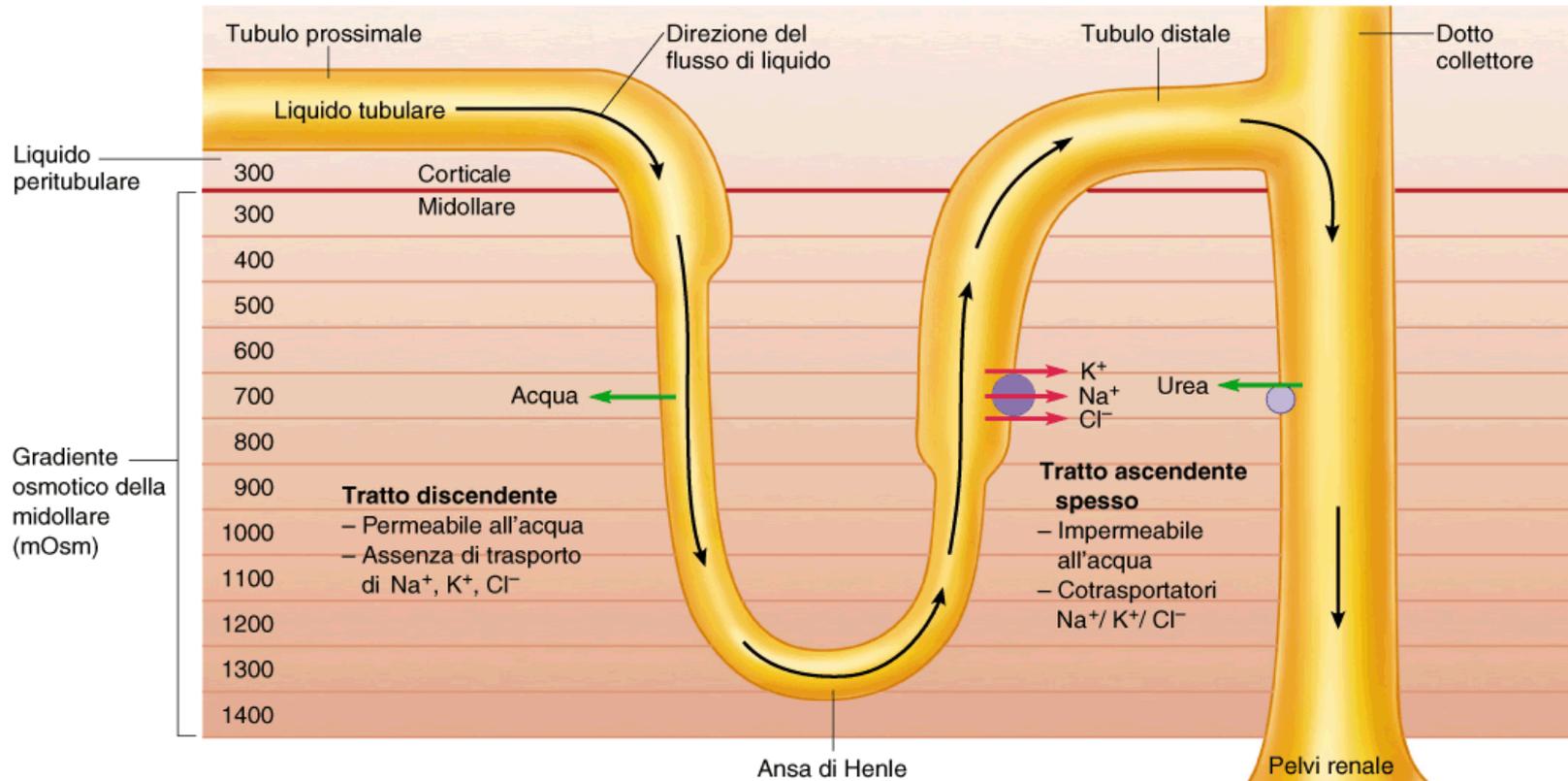
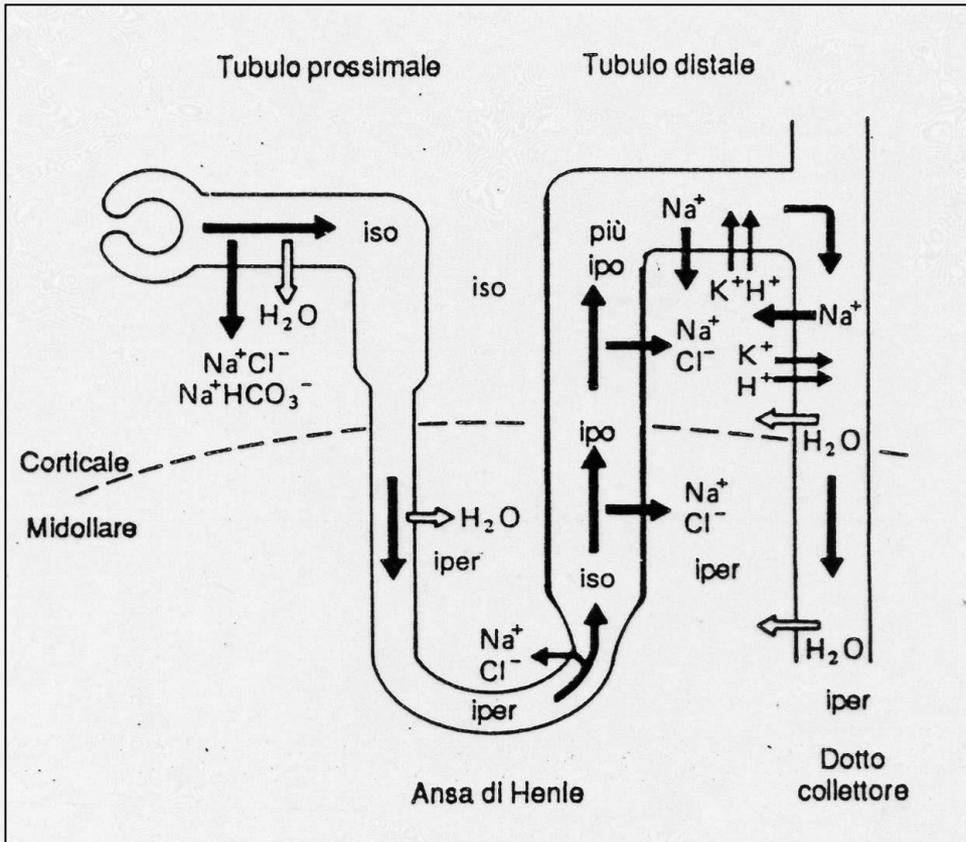


FIGURA 19.6 Il gradiente osmotico nella midollare del rene. Il tratto discendente dell'ansa di Henle è permeabile all'acqua, mentre quello ascendente spesso è impermeabile all'acqua e contiene trasportatori per il Na⁺, il Cl⁻ e il K⁺. In tal modo le differenze nel trasporto dei materiali producono un gradiente osmotico nel liquido interstiziale della midollare. L'osmolarità del liquido interstiziale della midollare è di 300 mOsm in prossimità della parte corticale e va continuamente crescendo fino a raggiungere un massimo di circa 1400 mOsm in vicinanza della pelvi renale.

Riassorbimento di H_2O

180 L/die \Rightarrow 1.5 l/die

- Nel tubulo contorto prossimale l' H_2O viene riassorbita passivamente lungo gradiente osmotico (il liquido tubulare resta ISOTONICO)
- Il tratto discendente sottile dell'ansa di Henle è impermeabile ai soluti ma permeabile all' H_2O : il liquido diventa IPERTONICO
- Il tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle è impermeabile all' H_2O ma permeabile ai soluti: il liquido diventa IPOTONICO



- L' osmolarità dell' urina viene controllata a livello del tubulo distale (l' aldosterone regola il riassorbimento di sodio) e a livello dei dotti collettori (l' ormone antidiuretico regola il riassorbimento di acqua)

- L' urina può essere ipo-iso-ipertonica rispetto al plasma

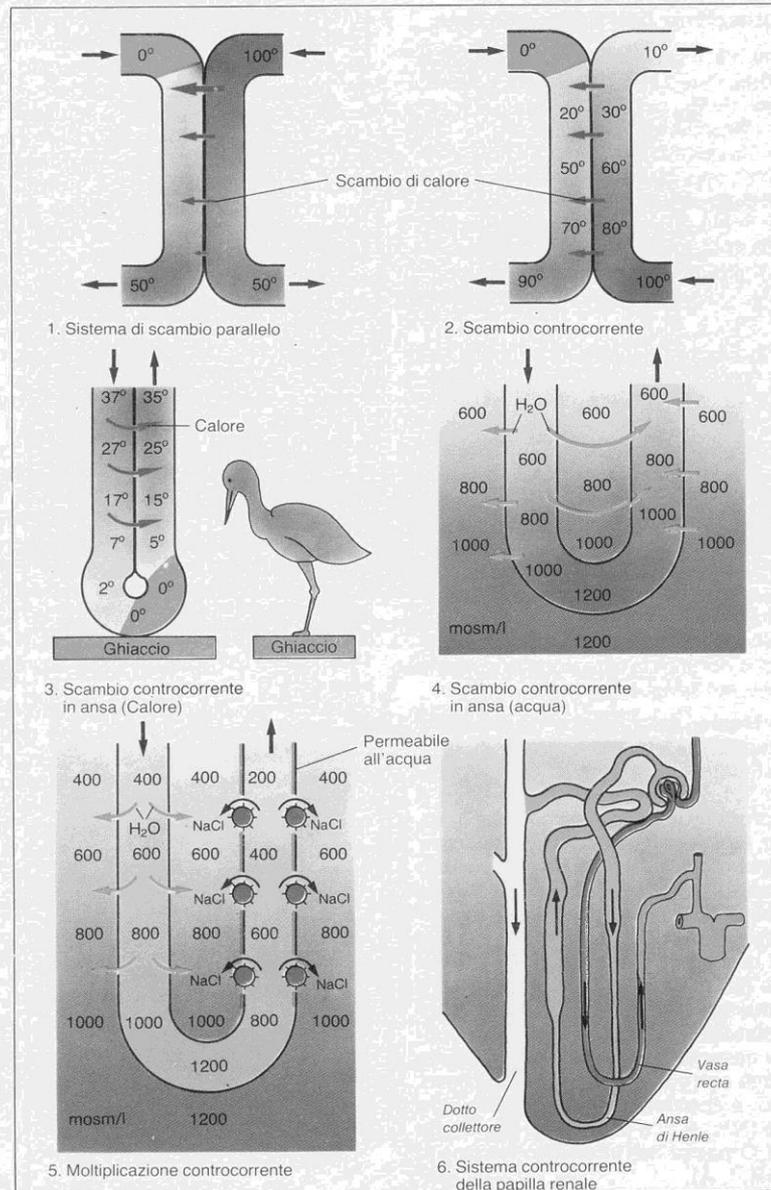
L' H_2O non resta nella midollare ma passa nei vasa recta

Sistemi controcorrente

1 - Se affianco ad un tubo con acqua fredda un tubo con acqua calda lo scambio di calore fa sì che l'acqua in uscita sia alla stessa temperatura nei due tubi

3 - Se affianco ad un vaso con sangue freddo (vena) un vaso con sangue caldo (arteria) riduco la perdita di calore

5 - Nel rene il gradiente di osmolarità viene attivamente mantenuto (con **DISPENDIO DI ENERGIA**) dal trasporto attivo di **NaCl**



A. Sistema controcorrente

2 - Se la direzione del flusso si inverte lo scambio è detto **controcorrente**: in un tubo l'acqua acquista calore, nell'altro lo cede

4 - Lo scambio a livello renale non è di calore ma di acqua / soluti. Lo scambio è possibile se l'osmolarità dell'interstizio si fa via via più elevata procedendo verso la midollare

IL GRADIENTE è TANTO MAGGIORE QUANTO PIU' LUNGA è L'ANSA e QUANTO MINORE è IL FLUSSO DI SANGUE NEI VASA RECTA

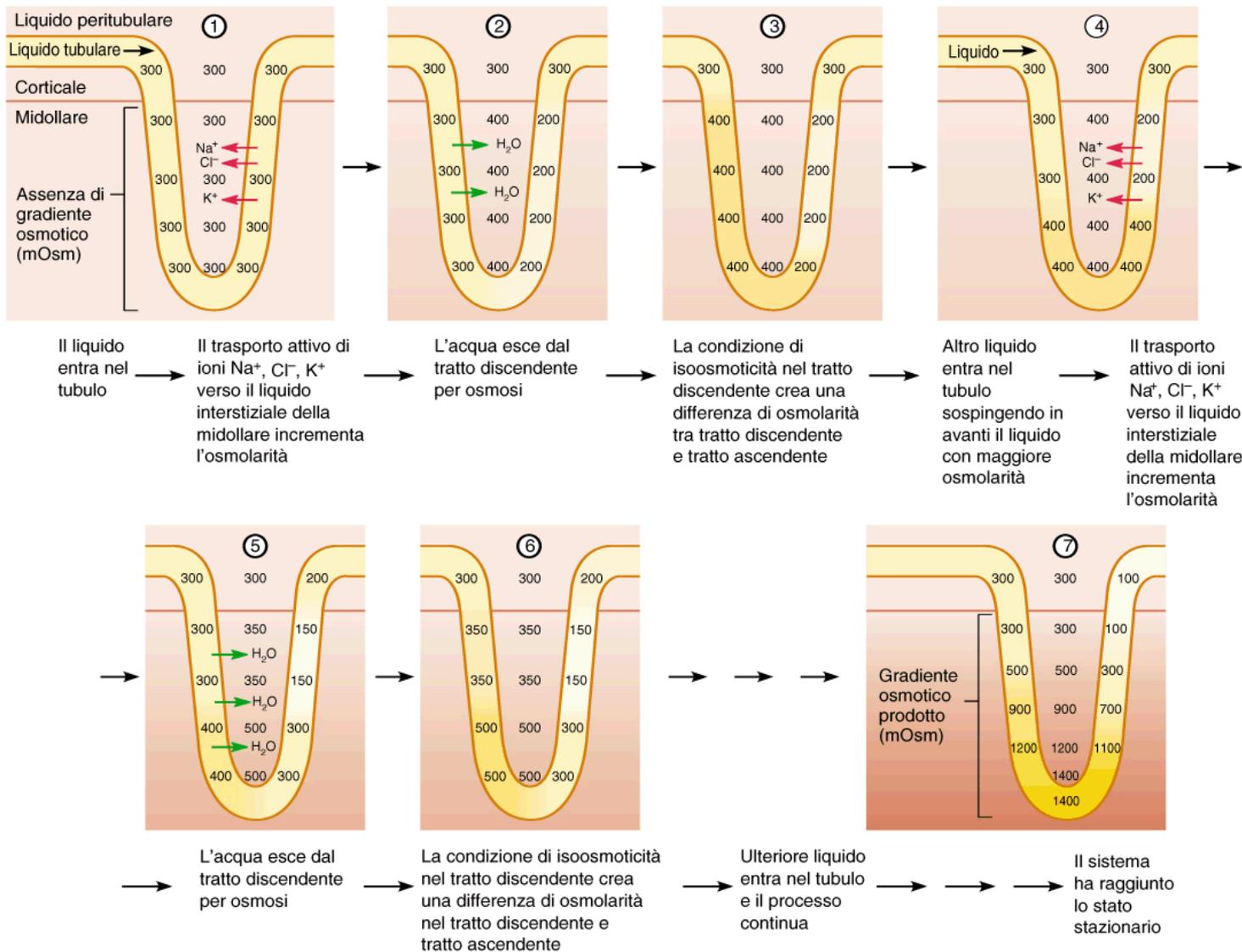
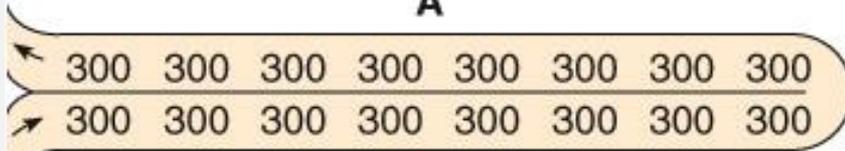


FIGURA 19.7 Come il meccanismo di moltiplicazione controcorrente crea il gradiente osmotico nella midollare del rene. ① Inizialmente tutti i liquidi sono isoosmotici a 300 mOsm. Il trasporto attivo di soluti (Na^+ , Cl^- , K^+) dal tratto ascendente dell'ansa di Henle nel liquido interstiziale della midollare aumenta l'osmolarità del liquido interstiziale e diminuisce l'osmolarità del liquido tubulare nel tratto ascendente. ② L'aumentata osmolarità del liquido interstiziale della midollare richiama acqua dal lume del tratto discendente dell'ansa di Henle, nel liquido interstiziale, ③ aumentando l'osmolarità del liquido tubulare nel tratto discendente. ④ Per cui una grossa quantità di liquido tubulare entra nell'ansa di Henle spingendo il contenuto in avanti all'interno dei tubuli renali. Il processo di trasporto di soluti dal tratto ascendente ⑤ seguito dal movimento dell'acqua dal tratto discendente, ⑥ aumenta l'osmolarità del liquido nel tratto discendente seguito da un maggiore ingresso di liquido tubulare nell'ansa di Henle, si ripete fino ⑦ a quando si stabilisce un gradiente osmotico nella midollare renale.

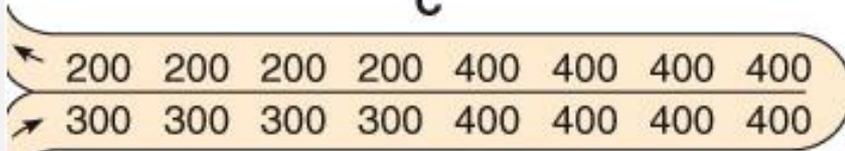
Moltiplicazione in controcorrente

Variazione scalare del fluido

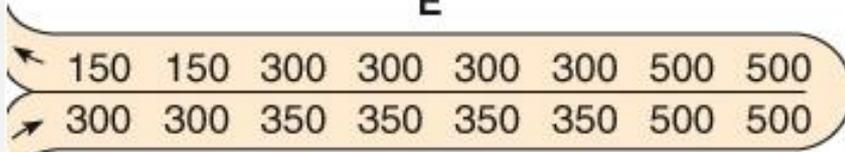
A



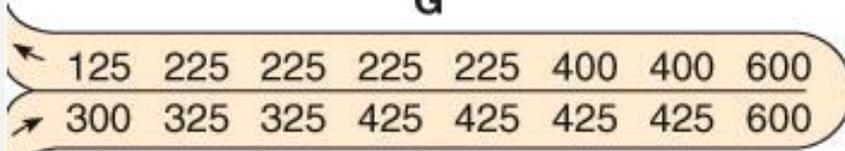
C



E

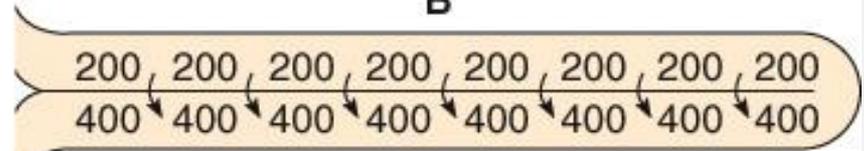


G

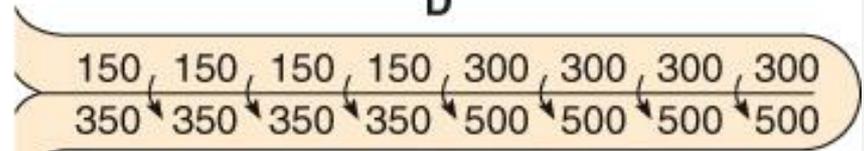


Sviluppo del "singolo effetto"

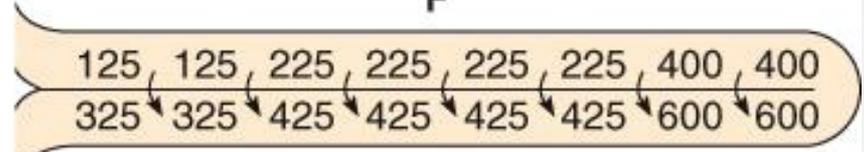
B



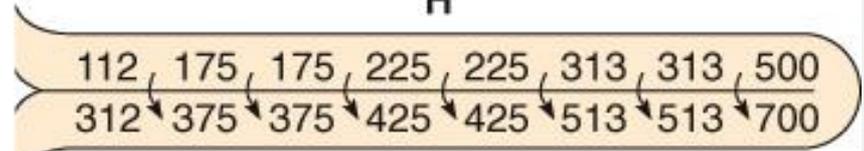
D



F

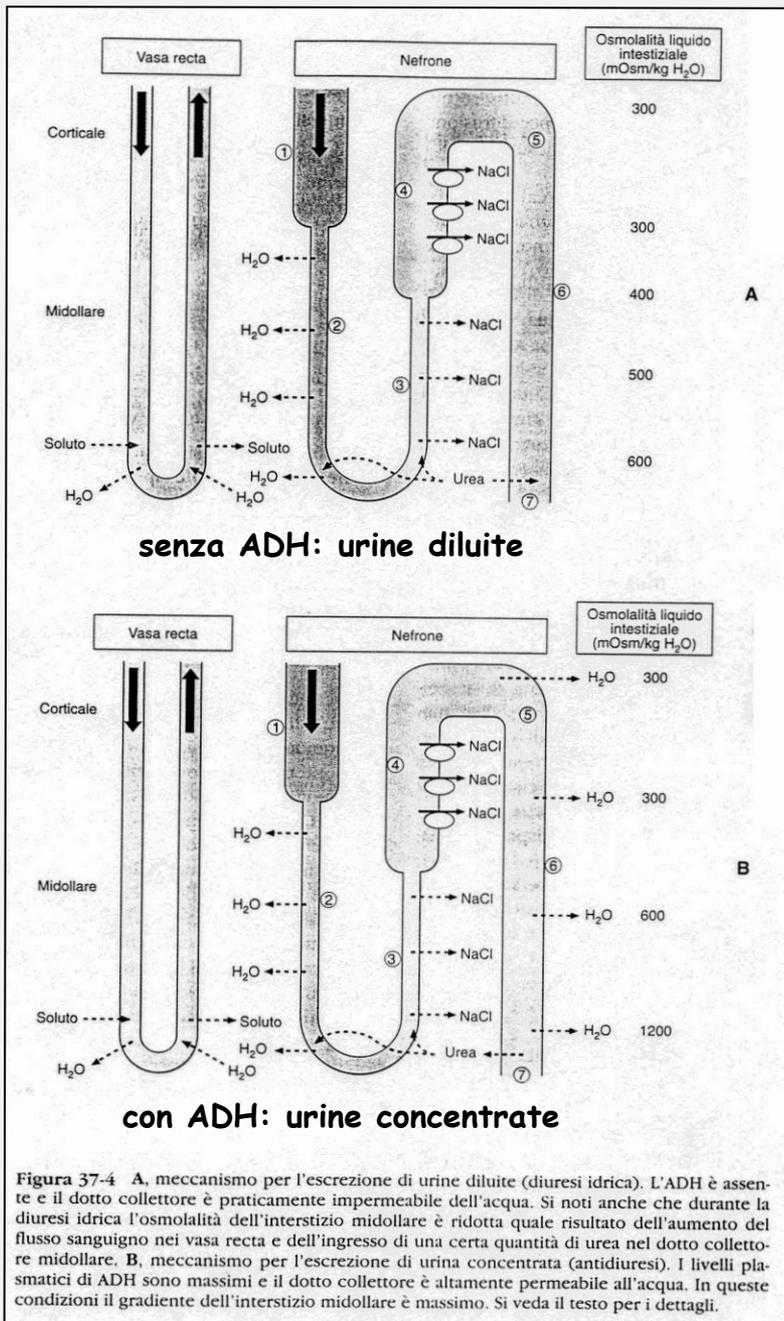


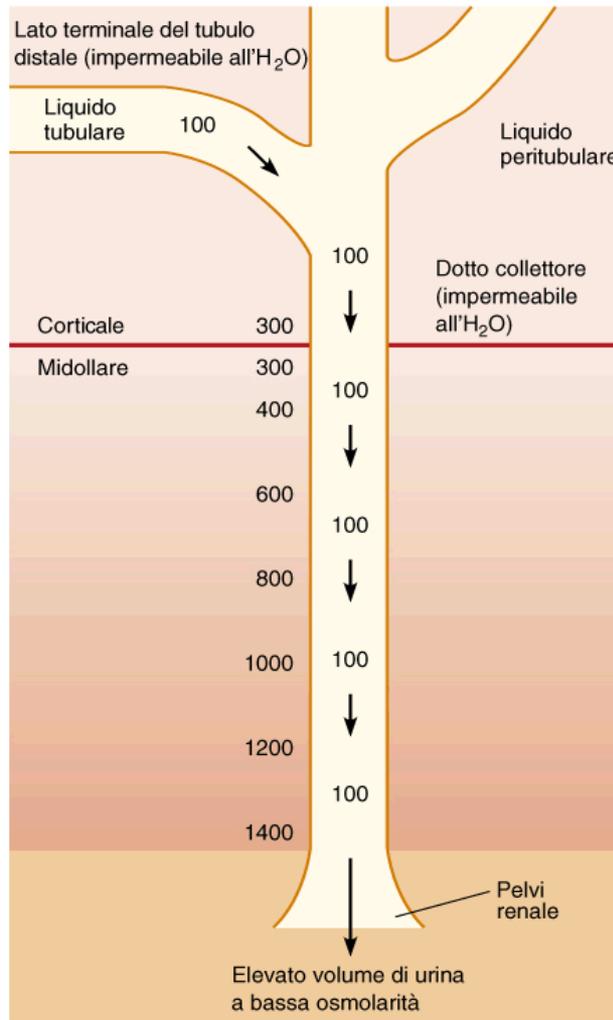
H



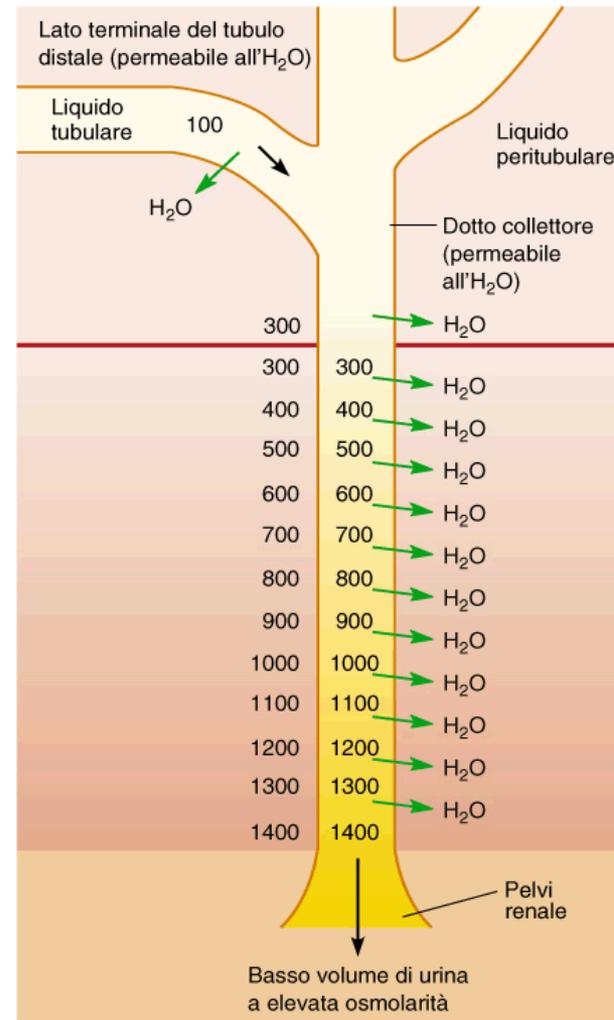
Costituzione del gradiente osmotico midollare

- Il rene può eliminare urine ipo o iperosmotiche
- Perché questo sia possibile il riassorbimento dei soluti deve essere separato dal riassorbimento dell'acqua
- Questo avviene nell'ansa di Henle
- Tratto discendente sottile: impermeabile a NaCl e urea ma permeabile all'acqua
- **Tratto ascendente spesso: impermeabile all'acqua ma permeabile a NaCl e urea**
- Tubulo distale e dotto collettore sono "normalmente" impermeabili all'acqua. In presenza di ADH il dotto collettore diventa permeabile all'acqua e le urine si possono concentrare (non lo potrei fare se non ci fosse il gradiente osmotico che consente di "estrarre l'acqua per osmosi" e quindi concentrare l'urina)
- **ADH: acquaporine**





(a) Parte terminale del tubulo distale e del dotto collettore impermeabili all'acqua



(b) Parte terminale del tubulo distale e del dotto collettore permeabili all'acqua

FIGURA 19.9 Riassorbimento dell'acqua nella parte terminale del tubulo distale e nel dotto collettore. Il liquido contenuto nel tubulo distale e nel dotto collettore è iposmotico rispetto al liquido interstiziale della midollare, creando una forza osmotica che agisce sull'acqua facendola uscire dai tubuli. (a) Quando la membrana della porzione terminale del tubulo distale e dei dotti collettori è impermeabile

all'acqua, l'acqua non può lasciare il tubulo e viene escreta nelle urine, producendo un grande volume di urina a bassa osmolarità. (b) Quando la membrana è permeabile all'acqua, l'acqua può lasciare il tubulo. Se le membrane sono altamente permeabili, l'urina alla fine potrà essere isoosmotica con gli strati più profondi della midollare del rene, producendo un basso volume di urina ad alta osmolarità.

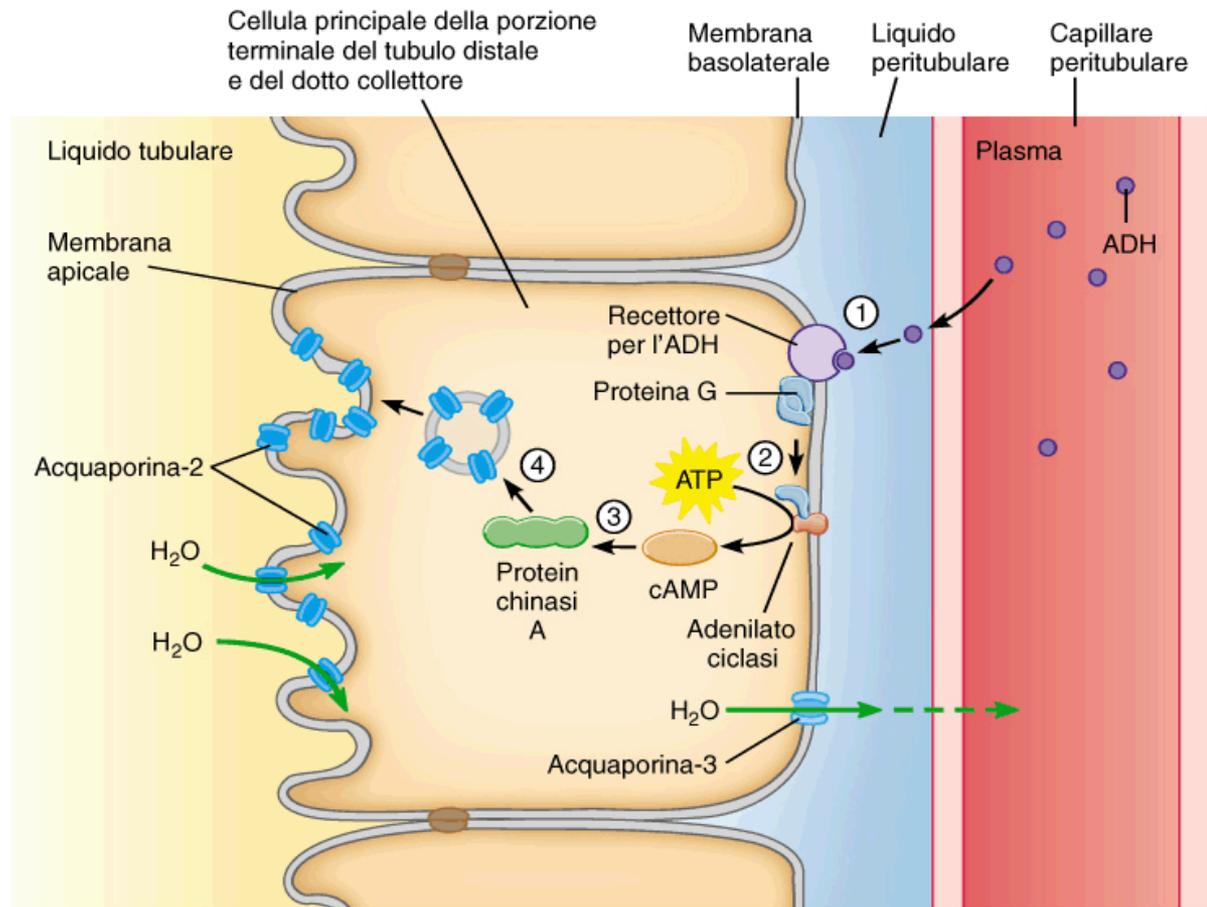


FIGURA 19.10 Effetti dell'ADH sulle cellule principali che rivestono la porzione terminale del tubulo distale e il dotto collettore. ① L'ADH si lega ai recettori localizzati sulla membrana delle cellule principali. ② L'attivazione di una proteina G attiva l'enzima adenilato ciclasi, che catalizza la formazione di AMP ciclico che, ③ a sua volta, attiva la protein chinasi A. ④ La protein chinasi A stimola l'inserimento di nuovi canali per l'acqua (acquaporina-2) nella membrana apicale, che aumentano la sua permeabilità all'acqua.

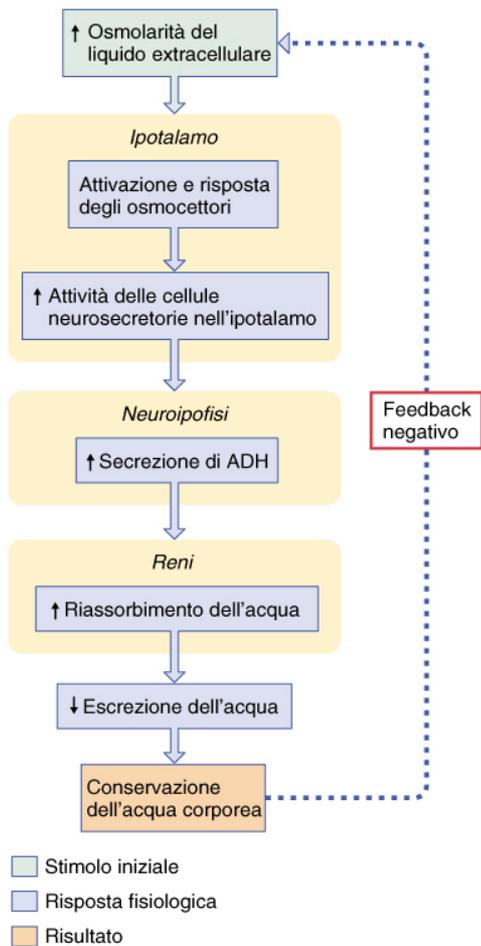


FIGURA 19.11 Schema dell'interazione tra l'osmolarità del liquido extracellulare e la secrezione di ADH. L'aumento dell'osmolarità del liquido extracellulare stimola la secrezione di ADH, che incrementa la ritenzione dell'acqua da parte dei reni e riduce l'osmolarità del liquido extracellulare.

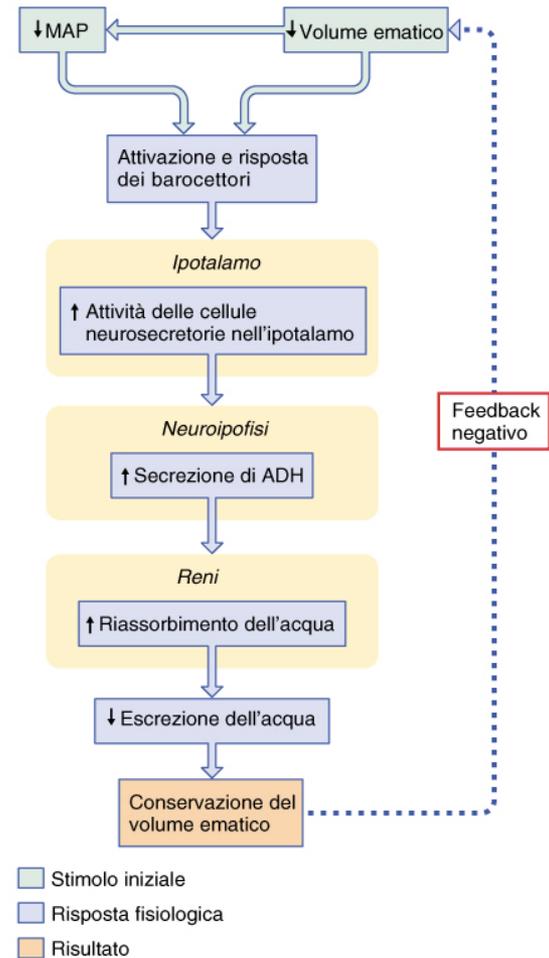


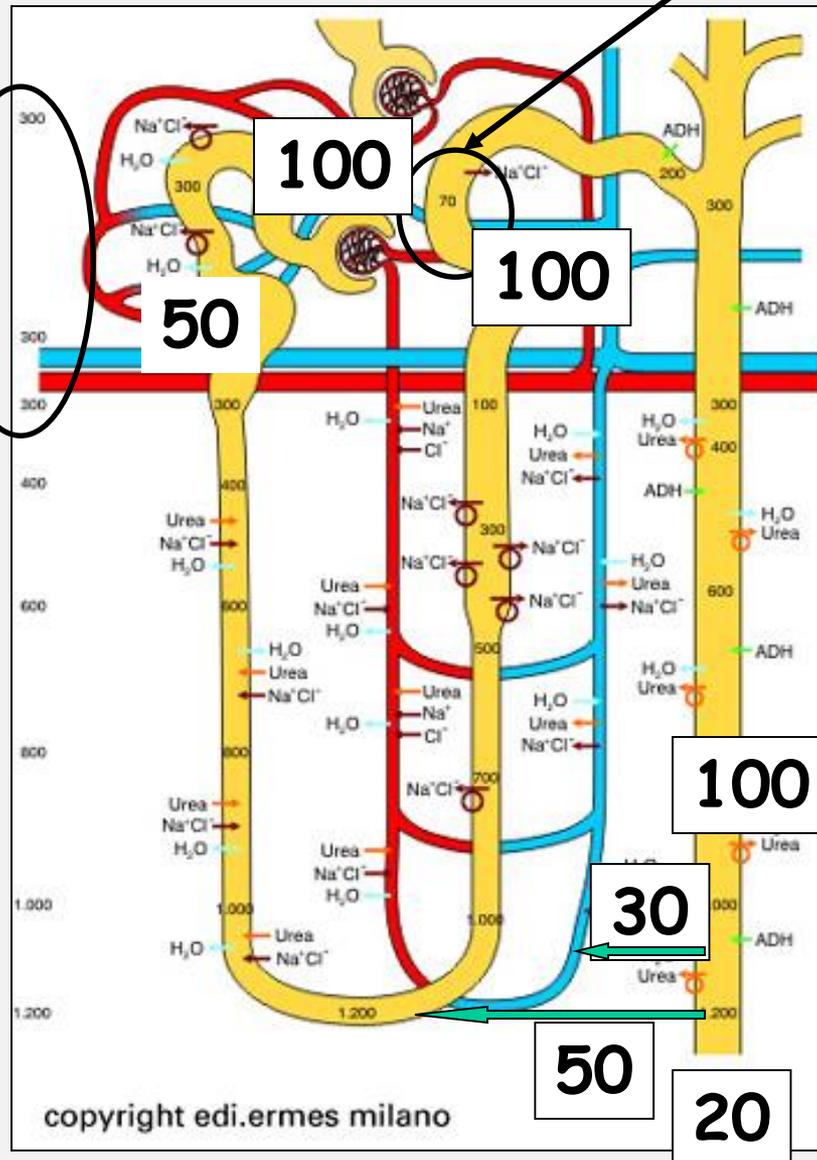
FIGURA 19.12 Effetti dei barocettori arteriosi e cardiaci nel rilascio di ADH. Una riduzione della pressione media arteriosa e/o del volume ematico stimola la secrezione di ADH.

Mantenimento del gradiente osmotico midollare

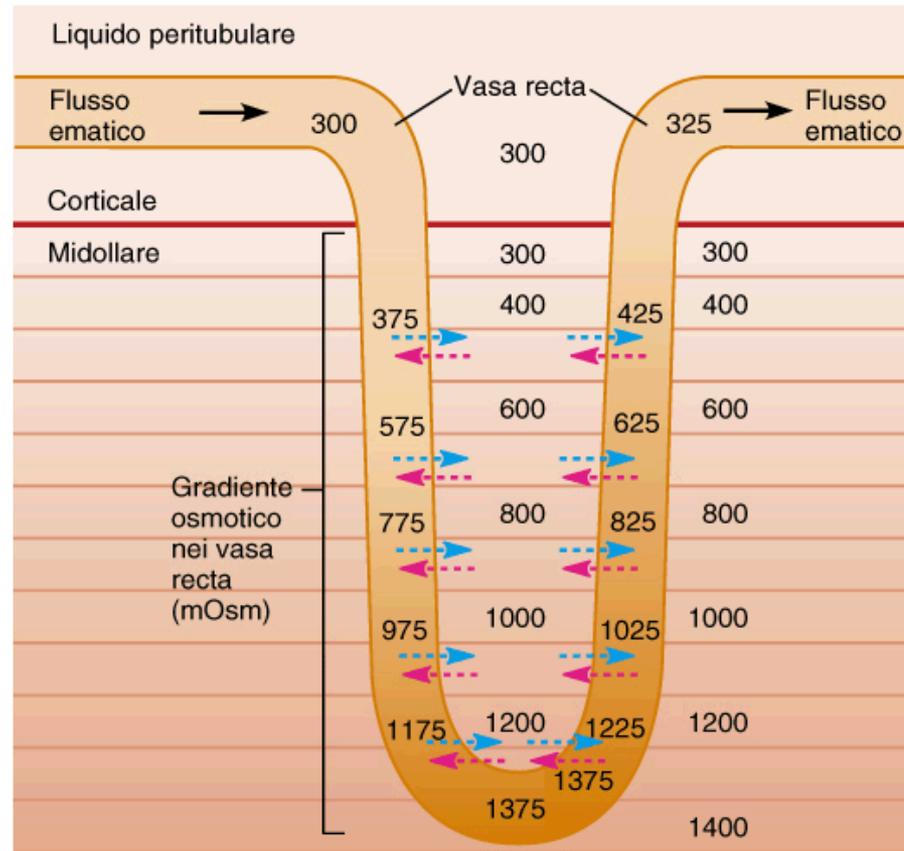
All'uscita dal TCD l'urina è iposmotica

Riassorbimento isoosmotico

Ruolo dell'urea?



- I vasa recta sono molto permeabili: cedono acqua e acquistano soluti nella fase discendente e rilasciano soluti e **ASPORTANO** l'acqua nella fase ascendente (mantengono il gradiente)
- In condizioni di flusso sanguigno elevato il gradiente viene dissipato e non si possono formare urine concentrate (**DIURESI IDRICA**)*
- * diete, birra



- > Movimento dell'acqua
- ←--- Movimento dei soluti

FIGURA 19.8 Come i vasa recta mantengono il gradiente osmotico midollare. Quando i vasa recta accompagnano l'ansa di Henle lungo la midollare, la riduzione dell'acqua plasmatica e l'aumento dei soluti che si verifica nella parte profonda della midollare viene compensata dall'aumento dell'acqua e da una riduzione di soluti nella parte apicale della midollare.

Calcio e fosfato

- Il rene regola il bilancio di calcio e fosfato (della frazione filtrabile e quindi non legata alle proteine plasmatiche)

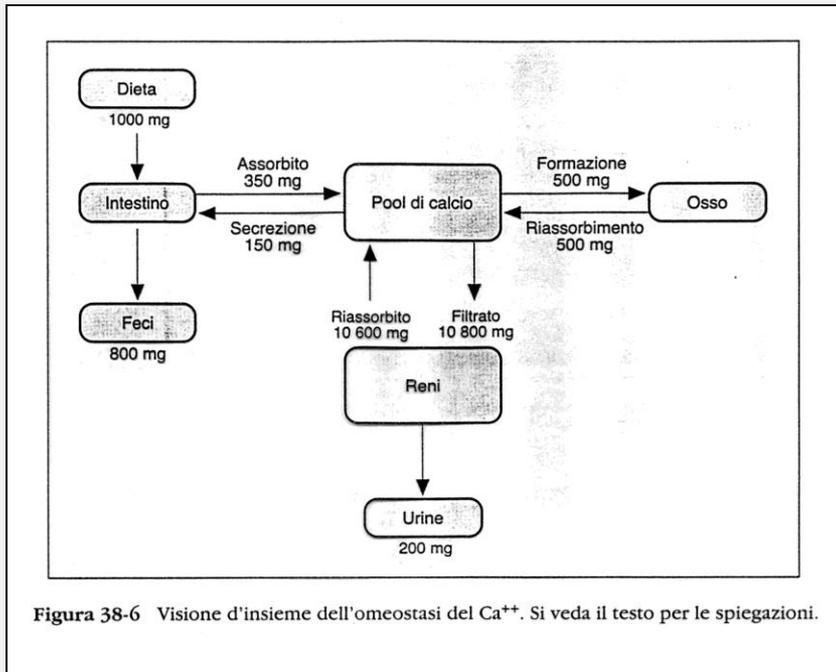


Figura 38-6 Visione d'insieme dell'omeostasi del Ca^{++} . Si veda il testo per le spiegazioni.

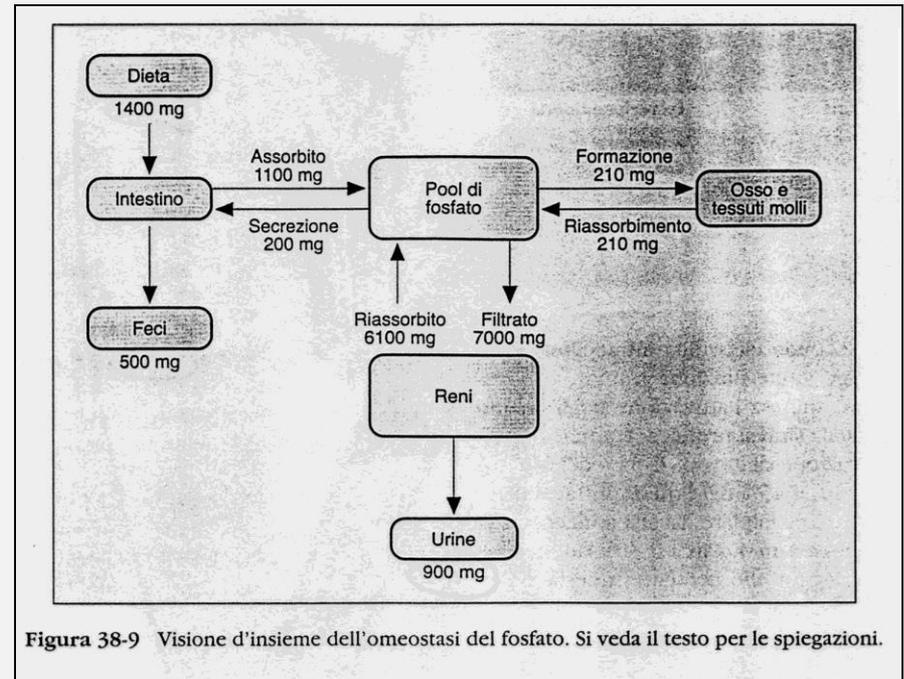


Figura 38-9 Visione d'insieme dell'omeostasi del fosfato. Si veda il testo per le spiegazioni.

- Il riassorbimento è passivo a livello del tubulo contorto prossimale (67% del carico filtrato)
- il **paratormone** favorisce il riassorbimento del calcio e riduce il riassorbimento del fosfato a livello del tubulo contorto distale;
- L' 1-25-OH calciferolo (derivato dalla **vitamina D**) favorisce il riassorbimento sia del calcio che del fosfato

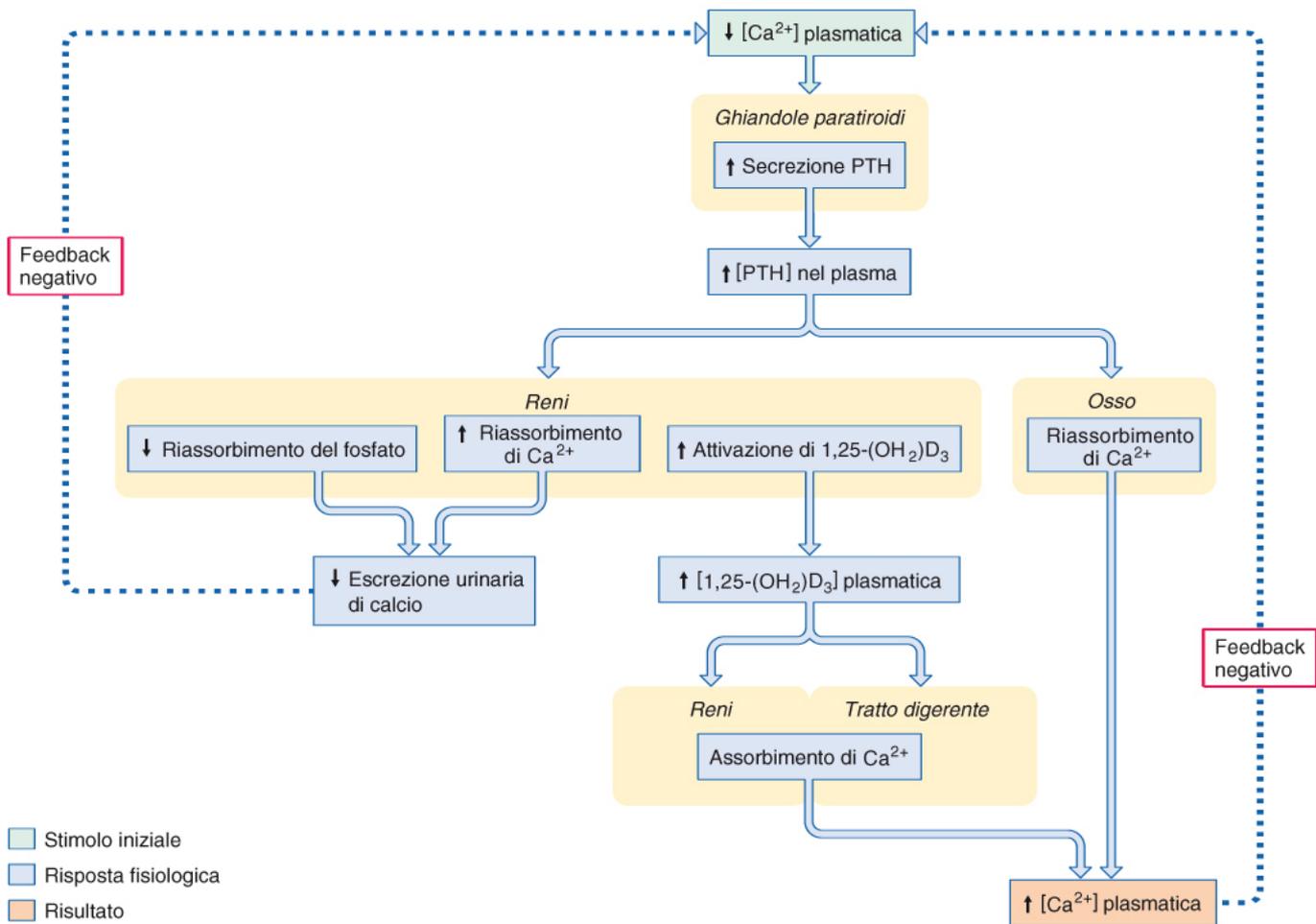


FIGURA 19.21 Ruolo dell'ormone paratiroideo nel bilancio del calcio. La secrezione del PTH è stimolata dalla riduzione della concentrazione plasmatica di calcio. Quando il PTH agisce sul rene aumenta il riassorbimento di calcio e attiva il $1,25-(OH)_2D_3$, e nell'osso aumentando il riassorbimento di calcio, tutto ciò porta ad un aumento della concentrazione plasmatica di calcio.

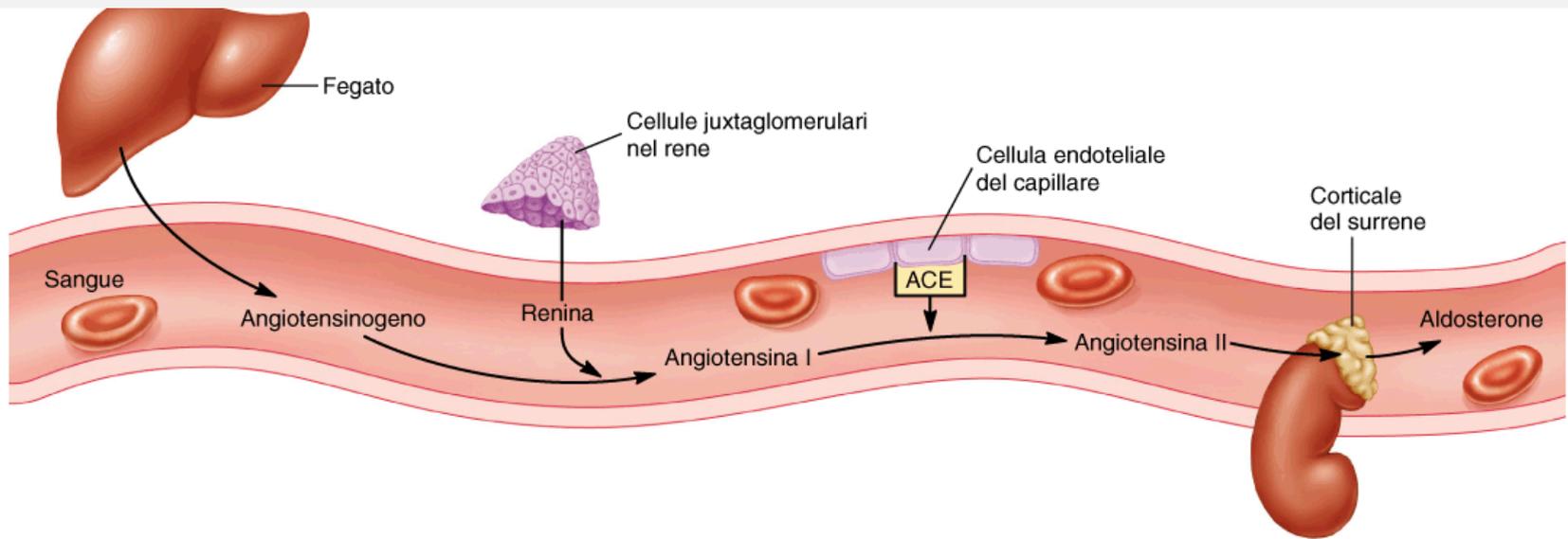


FIGURA 19.15 Il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Le cellule epatiche e juxtaglomerulari secernono e rilasciano rispettivamente angiotensinogeno e renina, in circolo. La renina scinde alcuni amminoacidi dall'angiotensinogeno formando angiotensina I. La scissione di ulteriori amminoacidi da parte dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE), localizzato nelle cellule endoteliali dei capillari, trasforma l'angiotensina I in angiotensina II che, attraverso il flusso ematico raggiunge la corticale del surrene stimolandola a secernere aldosterone in circolo.

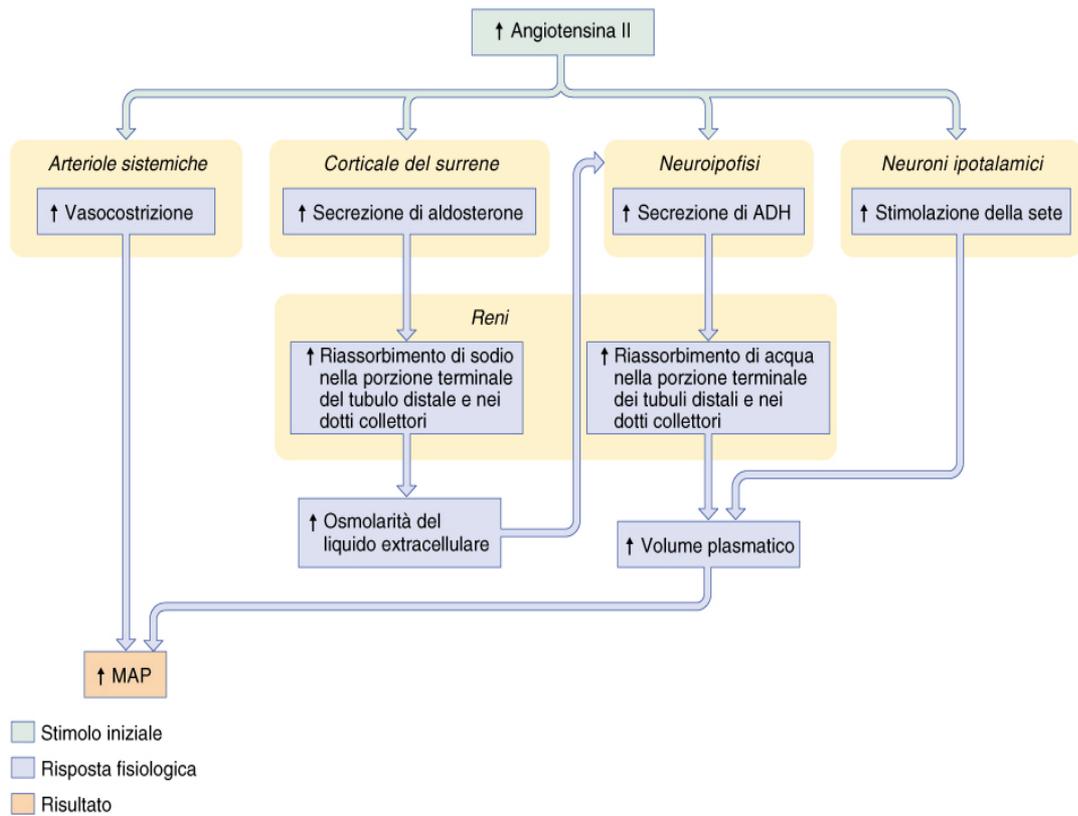


FIGURA 19.16 Meccanismi mediante cui l'angiotensina II aumenta la pressione arteriosa media.

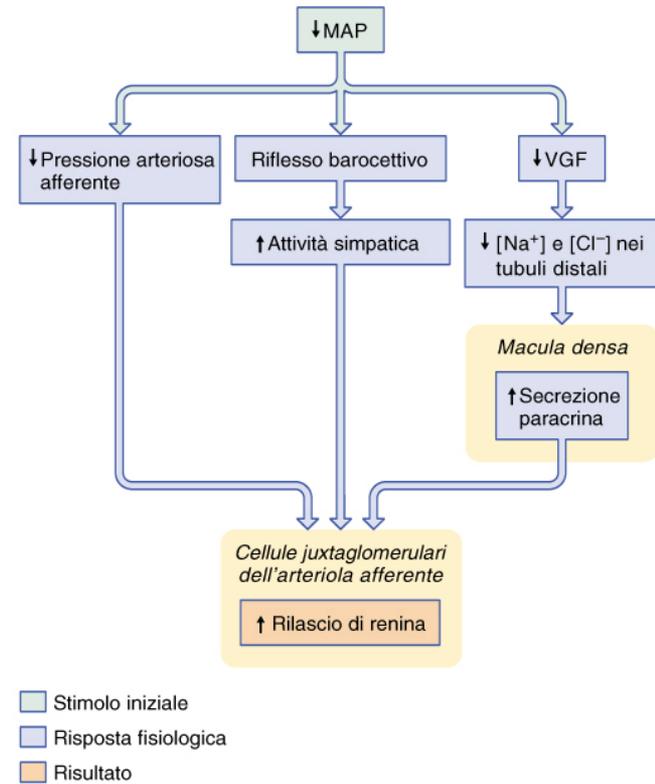


FIGURA 19.17 Meccanismi mediante cui la riduzione della pressione arteriosa media stimola il rilascio di renina.

Bibliografia

Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano
Capitolo 13: Rene

Equilibrio acido-base

Obiettivi

- Produzione e bilancio degli idrogenioni
- Regolazione respiratoria e renale del pH
- Riassorbimento del bicarbonato e secrezione di idrogenioni
- Neoformazione del bicarbonato e ione ammonio
- Diagramma di Davenport
- Acidosi respiratoria e metabolica
- Alcalosi respiratoria e metabolica
- Meccanismi di compenso

Misura dell'acidità di una soluzione

- Definizione di acido: qualsiasi sostanza chimica che può donare un idrogenione
- Definizione di base: qualsiasi sostanza chimica che può accettare un idrogenione

Misura dell'acidità di una soluzione

- Il grado di acidità di una soluzione acquosa è proporzionale alla concentrazione (attività) degli ioni H^+ liberi
- Acqua distillata come riferimento: $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$; soluzioni acide $[\text{H}^+] > [\text{OH}^-]$



$$\frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} = K$$

Costante di dissociazione dell'acqua

- K è uguale a $1.8 \cdot 10^{-14}$ a 24°C : solo 1,8 molecole su 10 milioni si miliardi sono dissociate
- Pertanto, la concentrazione dell'acqua indissociata può essere ritenuta costante: $1000/18 = 55.5 \text{ M}$
- Il termine $[\text{H}_2\text{O}]$ può quindi essere portato a destra dell'uguale ed inglobato in una nuova costante K_w (**costante di ionizzazione dell'acqua**)

$$[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = K \cdot [\text{H}_2\text{O}] = K_w$$

- Poiché nell'acqua distillata $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ e poiché a 24°C $K_w = 10^{-14}$, si ha

$$[\text{H}^+] = \sqrt{K_w} = 10^{-7}$$

$$[\text{OH}^-] = \sqrt{K_w} = 10^{-7}$$

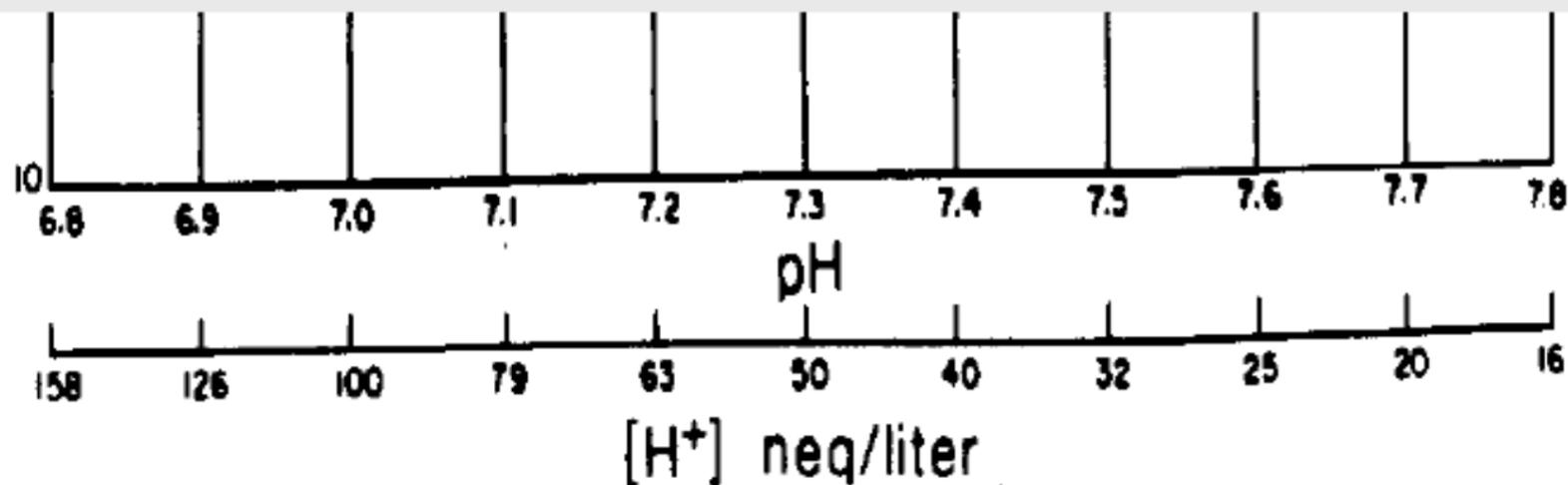
pH

$$\text{pH} = \frac{1}{\log([\text{H}^+])} = -\log([\text{H}^+])$$

$$\text{pOH} = \frac{1}{\log([\text{OH}^-])} = -\log([\text{OH}^-])$$

- Nell'acqua distillata a 24 °C, $\text{pH} = \text{pOH} = 7$

Il pH è una scala logaritmica



- Variazioni di un'unità pH riflettono variazioni di 10 volte della concentrazione di idrogenioni
- Un raddoppio di [H⁺] comporta una variazione del pH di 0.3
- pH = 0 quando [H⁺] = 1M
- pH < 0 quando [H⁺] > 1M

Il pH di neutralità e temperatura

- La costante di ionizzazione dell'acqua aumenta con la temperatura dell'acqua
- Di conseguenza, il pH di neutralità aumenta con la temperatura

Temperatura (°C)	Kw	pHN	Temperatura (°C)	Kw	pHN
0	$10^{-14.9435}$	7.4718	30	$10^{-13.8330}$	6.9165
5	$10^{-14.7338}$	7.3669	35	$10^{-13.6801}$	6.8401
			37	$10^{-13.6220}$	6.8110
10	$10^{-14.5346}$	7.2673	40	$10^{-13.5348}$	6.7674
15	$10^{-14.3463}$	7.1732	45	$10^{-13.3960}$	6.6980
20	$10^{-14.1669}$	7.0835	50	$10^{-13.2617}$	6.6309
24	$10^{-14.0000}$	7.0000	55	$10^{-13.1369}$	6.5685
25	$10^{-13.9965}$	6.9983	60	$10^{-13.0171}$	6.5086

pH corporeo a 37°C

	pHa	pHv	pHi
riposo	7,40 ± 0,02	7,38 ± 0,02	7,00
lavoro muscolare intenso	6,95	6,80	6,40

- I valori di pH si riferiscono alla temperatura corporea di 37°
- Negli **animali eterotermi**, invece, il pH del sangue varia in funzione della temperatura corporea dell'animale, mantenendosi costantemente di circa 0,66 unità pH al di sopra della neutralità
- Problema: T corporea a 28° (anestesia) ---> pH 7,4 acido poiché a 28° pHn = 6,95, nettamente superiore a pHn a 37° (6,81)
- Quindi, se si volesse mantenere la stessa alcalinità relativa che si ha a 37°, il pH dovrebbe essere portato a 7,61 (6,95 + 0,66)

pH corporeo

Compartimento	pH
Succo gastrico	0.7
Lisosomi	5.5
Granuli cromaffini	5.5
pHN a 37 °C	7.0
Citosol	7.2
CSF	7.3
Plasma arterioso	7.4
Matrice interna mitocondriale	7.5

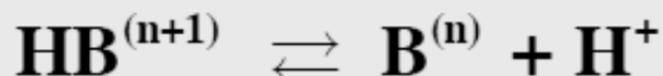
Tamponi fisiologici-Introduzione

- Sono la barriera più immediata alle variazioni del pH dei liquidi corporei
- Intervengono ben prima dei sistemi (rapidi) respiratori e di quelli (lenti) renali
- P.E., nell'esercizio muscolare intenso si può giungere ad una concentrazione 20 mM di lattato completamente dissociato
- In assenza di tamponi plasmatici, questa situazione corrisponderebbe a un pH del plasma di 1,7 !
- Ciò non avviene perché gli idrogenioni che si riversano nel plasma si combinano “istantaneamente” con i tamponi plasmatici e scompaiono dalla soluzione.

1. Sostanze tampone

Definizione

- Una sostanza tampone consuma o rilascia reversibilmente H^+
- In questo modo, previene notevoli variazioni di $[H^+]$

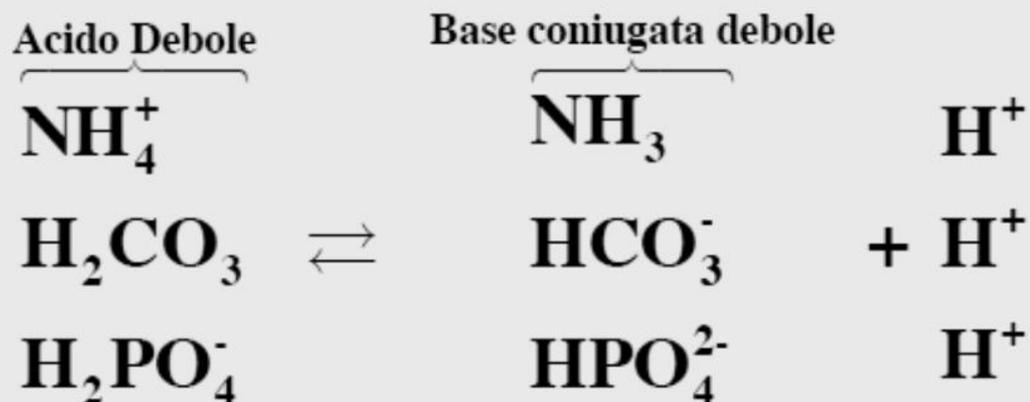


- $\mathbf{HB}^{(n+1)}$: acido debole
- $\mathbf{B}^{(n)}$: base debole coniugata
- La concentrazione totale del tampone (TT) è:

$$[\mathbf{TT}] = [\mathbf{HB}^{(n+1)}] + [\mathbf{B}^{(n)}]$$

2. Sostanze tampone

Esempi



- Ogni reazione tampone è governata dalla sua costante di dissociazione K secondo quanto previsto dalla legge d'azione di massa

$$K = \frac{[\text{B}^{(n)}] [\text{H}^+]}{[\text{HB}^{(n+1)}]}$$

3. Sostanze tampone

- In forma logaritmica:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\mathbf{B}^{(n)}]}{[\mathbf{HB}^{(n+1)}]}$$

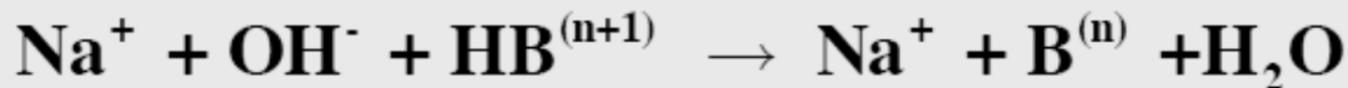
- E' evidente che, quando $\text{pH} = \text{pK}$, le concentrazioni della forma dissociata ed indissociata dovranno essere uguali
- Aggiunta di una piccola quantità di acido forte (p.e. HCl) ad una soluzione tampone



- La piccola quantità di H^+ che non è tamponata rimane in soluzione ed è responsabile della diminuzione del pH

4. Sostanze tampone

- Aggiunta di una piccola quantità di base forte (p.e. NaOH) ad una soluzione tampone



- La piccola quantità di OH^- che non è tamponata si equilibra con H_2O e H^+ ed è responsabile dell'aumento del pH

Esempio

- Soluzione con 50 mmoli/litro acido acetico (pK 4,75 a 25 °C) e 50 mmoli di acetato di sodio
- Rapporto tra molecole dissociate ed indissociate di acido acetico: 1/56000. Quindi lo si può considerare praticamente indissociato
- L'acetato è completamente dissociato in CH_3COO^- e Na^+

5. Sostanze tampone

Esempio (continua)

$$\text{pH} = 4.75 + \log\left(\frac{0.05}{0.05}\right) = 4.75$$

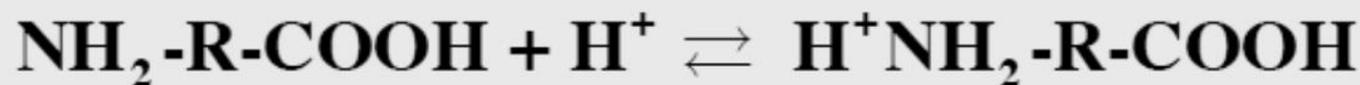
- Si aggiunge un ml di soluzione M di HCl (acido forte) ad un litro di questa soluzione
- Ciò comporta l'aggiunta di una mmole di ioni H^+ che si combineranno con l'anione acetato riducendone di 1 mmole la concentrazione ed aumentando di altrettanto quella della forma indissociata

$$\text{pH} = 4.75 + \log\left(\frac{0.049}{0.051}\right) = 4.75 - 0.017 = 4.73$$

- Il pH è variato solo di 0.017 unità
- **Se si fosse aggiunta ad 1 l di acqua distillata la stessa quantità di HCl, la concentrazione di H^+ sarebbe passata da 10^{-7} a 10^{-3} ed il pH da 7 a 3**

1. Anfoteri

- Sostanze che contengono un gruppo acido (capace di cedere H^+) ed un gruppo basico (capace di legare H^+) - aminoacidi e proteine
- Può essere esemplificata con un aminoacido tipo $NH_2-R-COOH$



- Le corrispondenti costanti di dissociazioni sono

$$\frac{[H^+] \cdot [NH_2-R-COO^-]}{[NH_2-R-COOH]} = K_a$$

$$\frac{[H^+] \cdot [NH_2-R-COOH]}{[H^+NH_2-R-COOH]} = K_b$$

1. Tamponi fisiologici

- **pH del sangue arterioso: 7.4 ± 0.02**
- I meccanismi di cui dispone l'organismo per tamponare le variazioni di H^+ sono:
- **Proteine:** quasi tutte hanno un punto isoelettrico che si trova sul lato acido rispetto al pH dei liquidi organici. Sono perciò dissociate come acidi deboli e si trovano sotto forma di sali.
- Esplicano quindi l'effetto tampone comune a tutti i sali di acidi deboli.
- Esse hanno un ruolo importante nel liquido intracellulare, intermedio nel plasma e nullo nello spazio extracellulare

2. Tamponi fisiologici

- **I sali inorganici di acidi deboli (fosfati etc. etc.)**

- **L'emoglobina:**

i) **potere tampone molare (β) dell'Hb = 3 sl.**

Ciò equivale ad un minimo di 5.2 gruppi dissociabili che sono identificati con i gruppi imidazolici dell'Hb;

ii) *1 litro di gg.rr. contiene 334 g di Hb, ovvero $334/16.7 = 20$ mmoli di Hb. Poiché l'ematocrito è 45%, abbiamo 9 mmoli di Hb e 0.84 litri di H_2O . [Hb] è quindi data da $9/0.84 = 10.7$ mM corrispondente ad un β di 32 sl per litro;*

iii) *l'Hb può mutare il proprio potere tampone in relazione alle sue funzioni di trasporto gassoso. Per esempio, l'ossigenazione di una soluzione millimolare di Hb provoca la liberazione di H^+ tale da diminuire il pH di 0.2 unità. Poiché $\beta = 3$ sl, ciò significa che se pH deve essere mantenuto costante, 0.6 mmoli di acido devono essere rimosse.*

3. Tamponi fisiologici

- **L'emoglobina (continua):**

iv) l'Hb ridotta è un acido più debole della forma ossigenata. Per ogni mmole di HbO₂ che si riduce si possono aggiungere ~0.5 mEq di H⁺. Per ogni mmole di HbO₂ che si riduce si producono ~0.9 mEq di H⁺ durante la formazione di composti carbaminici. Quindi, circa la metà degli H⁺ provenienti dalla formazione di HCO₃⁻ e composti carbaminici vengono legati all'Hb senza variazioni di pH.

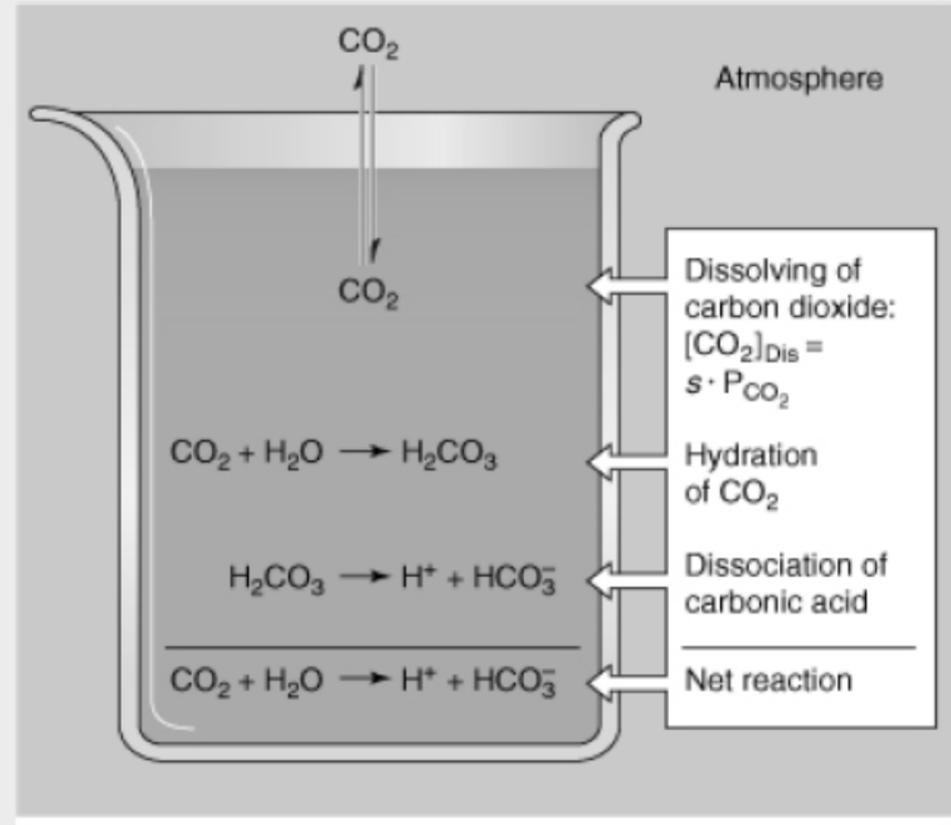
1. Tampone bicarbonato-CO₂

- E' il sistema tampone fisiologico più importante

$$[\text{CO}_2] = \alpha P_{\text{CO}_2}$$

- α (coefficiente di solubilità) a 37 °C = 0.03 mM per mm Hg

$$[\text{CO}_2]_{\text{dis}} = 1.2 \text{ mM}$$

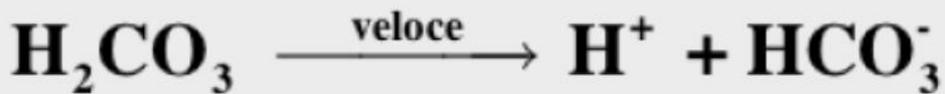


Idratazione a acido carbonico

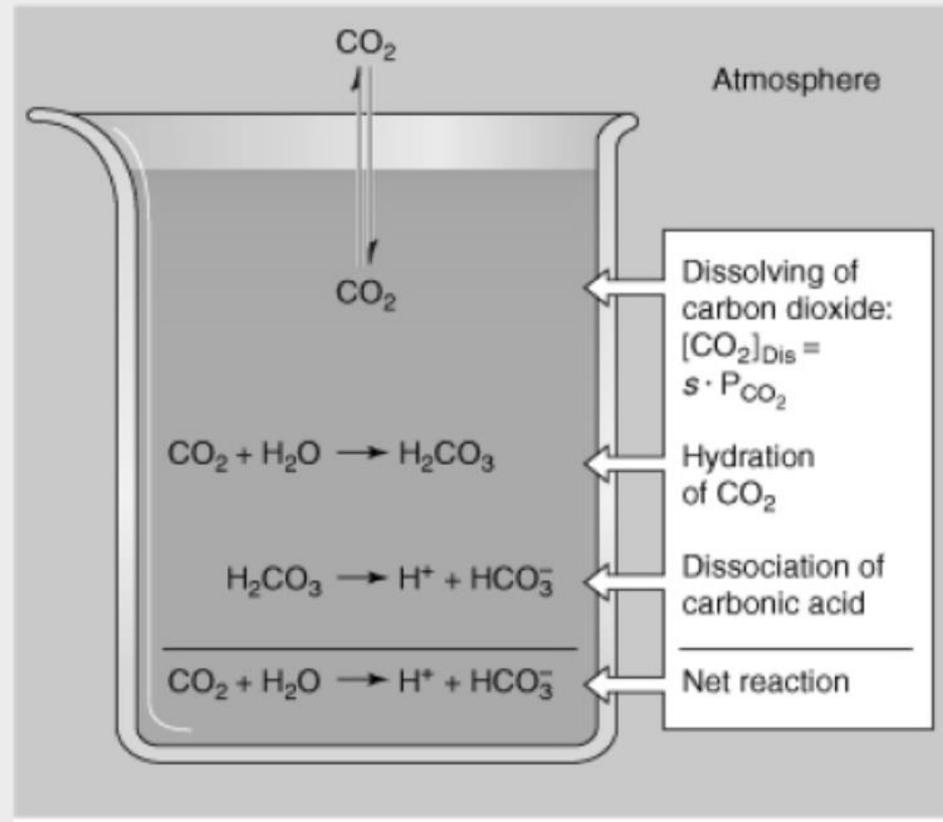


2. Tampone bicarbonato-CO₂

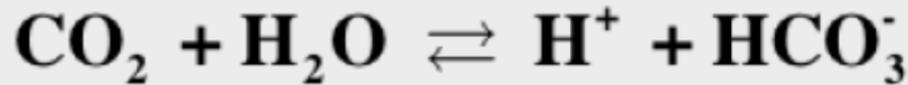
Dissociazione a bicarbonato



- La reazione di **dissociazione** causa una caduta del pH
- La formazione di H⁺ è accompagnata dalla formazione di HCO₃⁻ in rapporto stechiometrico
- Quindi si **abbassa pH** anche se si forma una base debole (HCO₃⁻)
- La dissociazione dell'acido carbonico è così veloce che possiamo inglobare *idratazione* e *dissociazione* in un'unica reazione e calcolarne una **costante di equilibrio apparente**



Equazione di Henderson-Hasselbalch

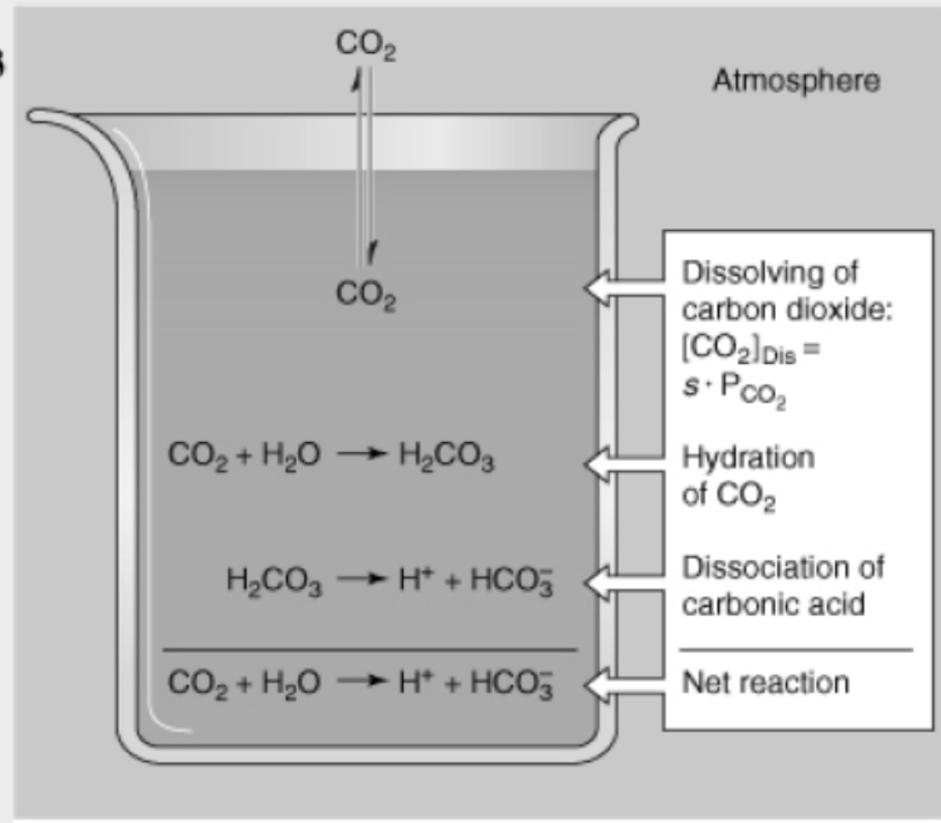


$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

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

$$\text{pH} = 7.4 = 6.1 + \log \frac{24 \text{ mM}}{0.03 \text{ mM/mm Hg} \bullet 40 \text{ mmHg}}$$



Concentrazioni relative CO₂

- Il 94,8 % di CO₂ totale si trova sotto forma di HCO₃⁻, il 4,7 % sotto forma di CO₂ e solo lo 0,5 % nelle altre due forme

Concentrazioni relative di CO₂ nel sangue e delle sue forme a 37°C, pH = 7,4, P_aCO₂ = 40 mm Hg e α = 0,003 mM per mm Hg. Concentrazioni come multipli di quelle di H₂CO₃ fatta uguale a 1

CO ₂ (= α P _a CO ₂)	600
H ₂ CO ₃	1
HCO ₃ ⁻	12.000
CO ₃ ⁻	54

1. Altri tamponi dell'organismo

- **Tamponi intracellulari**

Il potenziale di equilibrio elettrochimico degli idrogenioni a $[H^+]_i$ di 100 nM è

$$E_H = 61 \log 40/100 = -25 \text{ mV}$$

Quindi, i protoni per uscire dalla cellula devono vincere un gradiente pari alla differenza tra il potenziale di equilibrio di membrana e E_H : $-90 - (-25) = -65 \text{ mV}$

Se $[H^+]_E$ aumenta (p.e. 50 nM) E_H diminuisce (-18 mV). Con ciò aumenta anche il gradiente elettrochimico (-72 mV)

Il flusso di idrogenioni diminuisce e H^+ si accumulano nella cellula fin tanto che $[H^+]_i$ raggiunge 125 nM ristabilendo il gradiente originario

$$E_H = 61 \log 50/125 = -25 \text{ mV}$$

Tutto questo indica che l'eccesso di acidi **non** viene a sommarsi alla normale produzione metabolica, perché una quota di questa ultima è **trattenuta nelle cellule** dove è tamponata dalle proteine intracellulari.

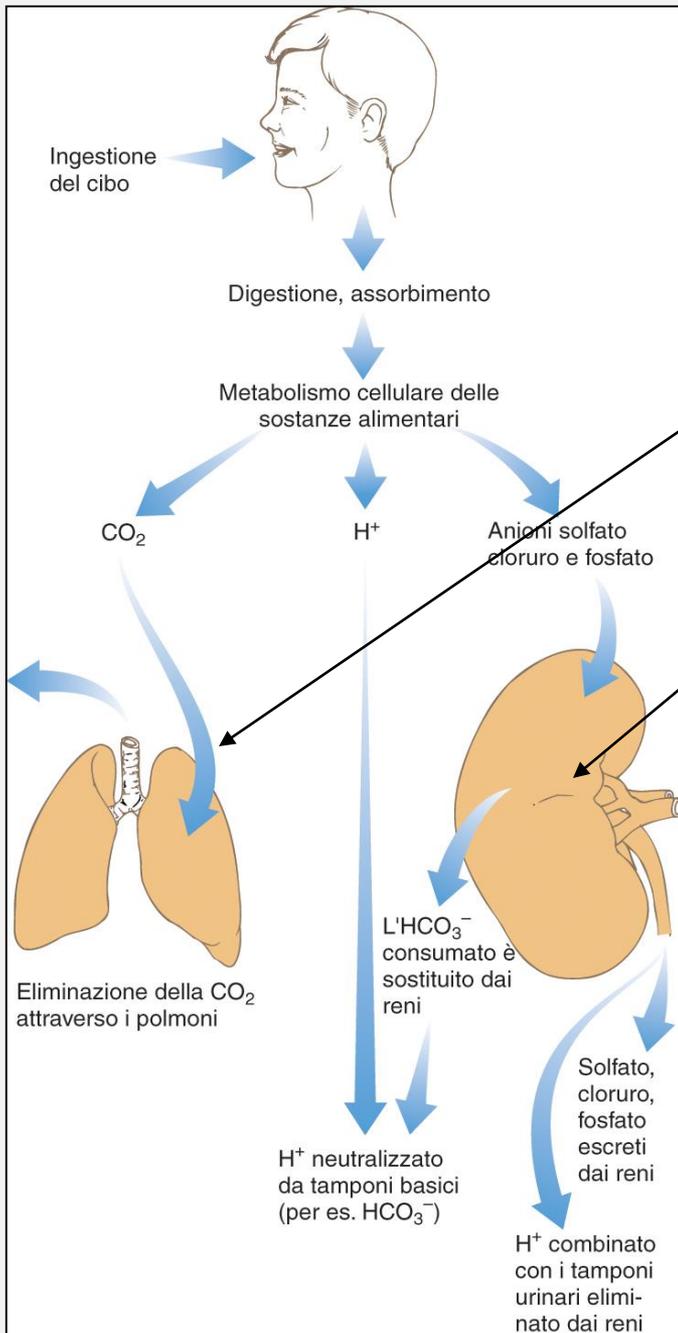
$[H^+]$ del sangue aumenta meno del previsto

2. Altri tamponi dell'organismo

- **Tampone bicarbonato dell'osso**

- La diminuzione del pH è un potente stimolo per la demineralizzazione dell'osso
- Entro poche ore dall'immissione di H^+ , l'osso rilascia consistenti quantità di Na_2CO_3 e $CaCO_3$
- Dalla reazione con i protoni si formano acido carbonico e CO_2 eliminata con il respiro
- L'acidosi cronica, quindi, conduce a demineralizzazione ossea.

Produzione di acidi e Bilancio degli Idrogenioni



- **Acidi volatili:** metabolismo, eliminati con la ventilazione
 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
15-20 moli/die
Metabolismo di grassi e carboidrati (ciclo di Krebs)
- **Acidi non volatili o fissi:** di origine epatica da metabolismo di aa, eliminati dal rene
 H_2SO_4 e HCl
50-100 mmoli/die
Metabolismo delle proteine e aa: i) cisteina, metionina: H_2SO_4 , ii) lisina, arginina, stidina: HCl ; iii) aspartato, glutammato: H_2CO_3
- Le variazioni di pH nei liquidi organici devono essere mantenute entro limiti ristretti:
 7.4 ± 0.05 unità di pH

Regolazione respiratoria del pH

1. Eliminazione degli acidi volatili che originano dall' idratazione della CO₂ prodotta dal metabolismo.

- L' aumento di P_aCO₂ stimola i chemocettori centrali e periferici conducendo all' aumento della ventilazione alveolare V'_A
- P_aCO₂ è inversamente proporzionale a V'_A: se quest' ultima aumenta la prima diminuisce:
- $P_aCO_2 = k / V'_A$

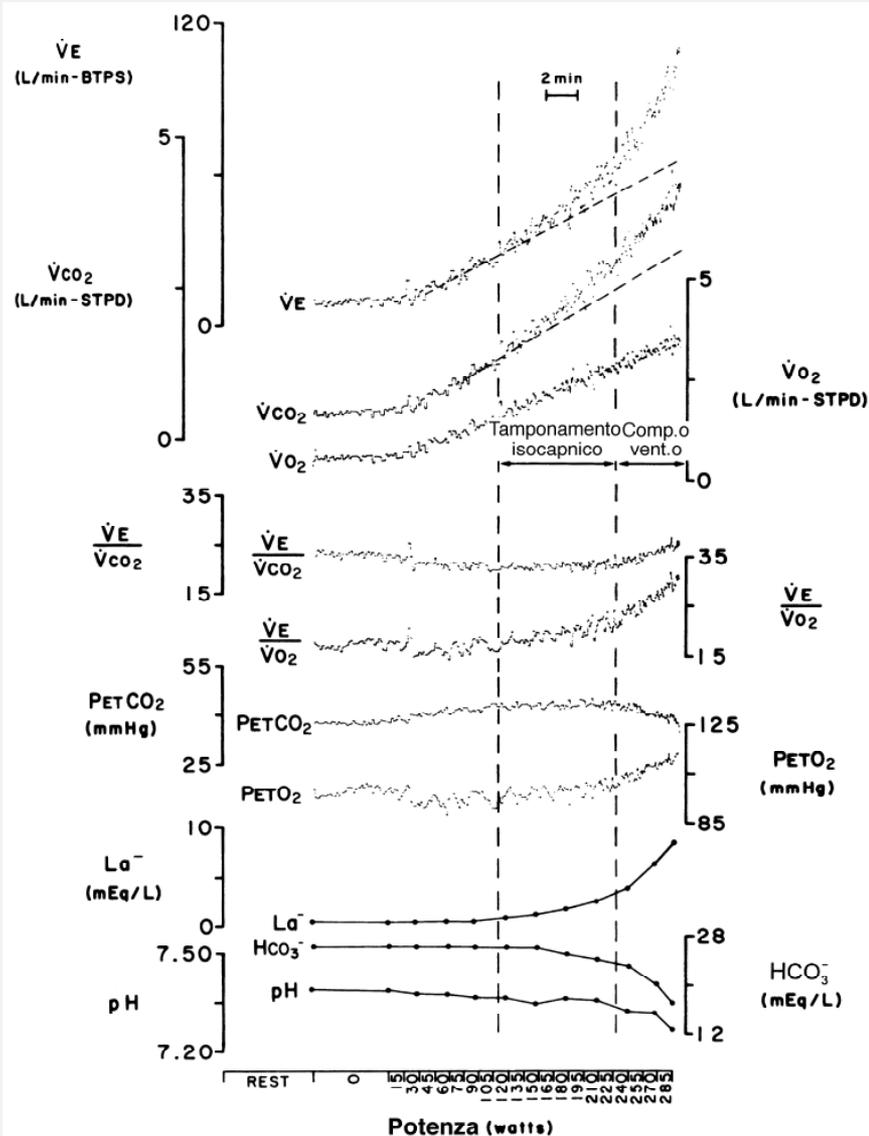
2. Compenso acuto delle alterazioni dell' equilibrio acido base di origine metabolica

- Esempio: acidosi metabolica durante esercizio muscolare intenso con produzione di lattato



- L' aumento di P_aCO₂ stimola la ventilazione
- La P_aCO₂ si riduce e il pH aumenta
- I protoni che rimangono in soluzione (non tamponati) inducono un ulteriore aumento di V'_A stimolando i chemocettori periferici

Iperpnea isocapnica ed iperventilazione durante esercizio



- Solo nell'uomo si riscontra una **risposta ventilatoria isocapnica** durante esercizio di **moderata intensità**
- P_aCO_2 e P_aO_2 rimangono costanti
- Al di sopra di una determinata intensità, la risposta è iperventilatoria (accumulo di La^- e H^+ nel plasma)
- \dot{V}'_E aumenta in eccesso rispetto alle necessità metaboliche ($\dot{V}'O_2$)
- \dot{V}'_E si mantiene proporzionale a $\dot{V}'CO_2$:
 $H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$
- CO_2 stimola la ventilazione che rimane proporzionale a $\dot{V}'CO_2$ (fase di tamponamento isocapnico)
- Questo criterio consente di determinare indirettamente la soglia anaerobica
- Ad intensità di esercizio ancora più alte, \dot{V}'_E aumenta in eccesso anche di $\dot{V}'CO_2$
- Ciò è dovuto alla stimolazione di H^+ sui chemocettori: compensazione ventilatoria dell'acidosi

Regolazione renale del pH

1. Eliminazione degli acidi non volatili

Gli acidi non volatili prodotti dal metabolismo vengono immediatamente tamponati : si formano sali di acidi forti a spese della quantità di HCO_3^- contenuto nel Liquido Extra Cellulare (**riserva alcalina**) che diminuisce



Il rene **deve** quindi:

- *Riassorbire gli ioni HCO_3^- filtrati a livello glomerulare*
- Rimpiazzare la quantità di HCO_3^- persa
- Eliminare i sali sodici degli acidi forti
- Eliminare i protoni in eccesso

1. Riassorbimento del bicarbonato

Carico filtrato di HCO_3^-

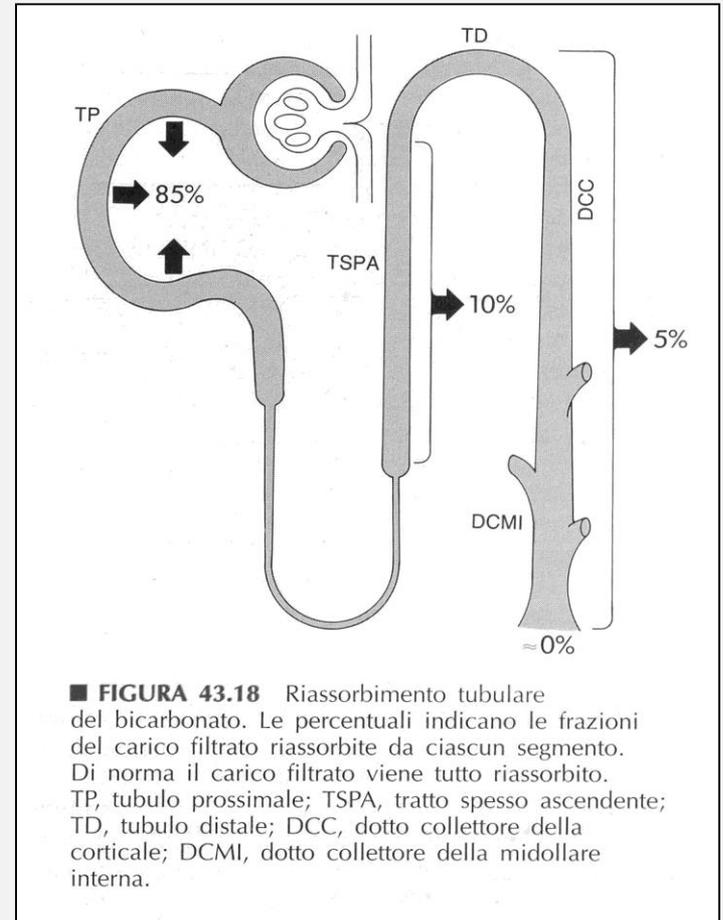
24 meq / litro

180 l / die

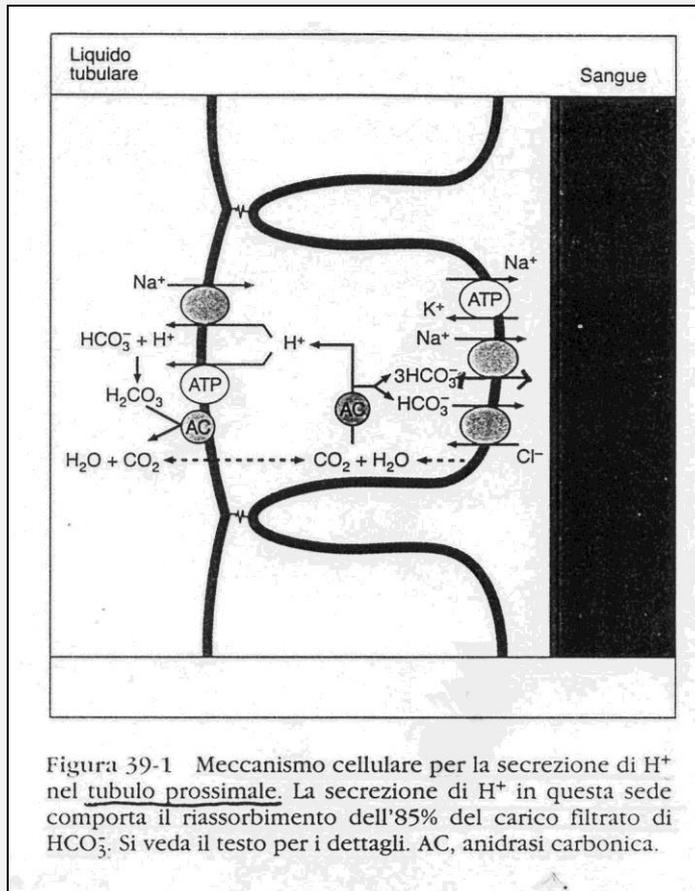
4320 meq / die filtrati

- 85% viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale
- 10% viene riassorbito nell'ansa di Henle
- 5% viene riassorbito nel dotto collettore

Tutto il bicarbonato filtrato viene riassorbito (in condizioni normali)



2. Riassorbimento del bicarbonato e secrezione di H⁺



1. Tubulo prossimale

- Il riassorbimento di HCO₃⁻ non è diretto
- Il bicarbonato viene legato ad un protone (escreto in scambio con un Na⁺, *antiporto Na⁺/H⁺*)
- L'anidrasi carbonica presente sulla membrana accelera la formazione di CO₂ che diffonde dentro le cellule tubulari
- Si riforma HCO₃⁻ che viene scambiato con Na⁺ o Cl⁻ verso il sangue
- Per ogni molecola di HCO₃⁻ che passa per il tubulo prossimale una molecola di HCO₃⁻ passa nel sangue un protone è escreto

(il pH nel lume non cambia anche se elimino attivamente protoni, questi infatti vengono tamponati dal bicarbonato)

L'85% (+10% nell'ansa di Henle) del riassorbimento del bicarbonato dipende dal riassorbimento del sodio.
L'espansione del LEC: inibisce il riassorbimento di sodio e anche quello del bicarbonato.

3. Riassorbimento del bicarbonato e secrezione di H^+

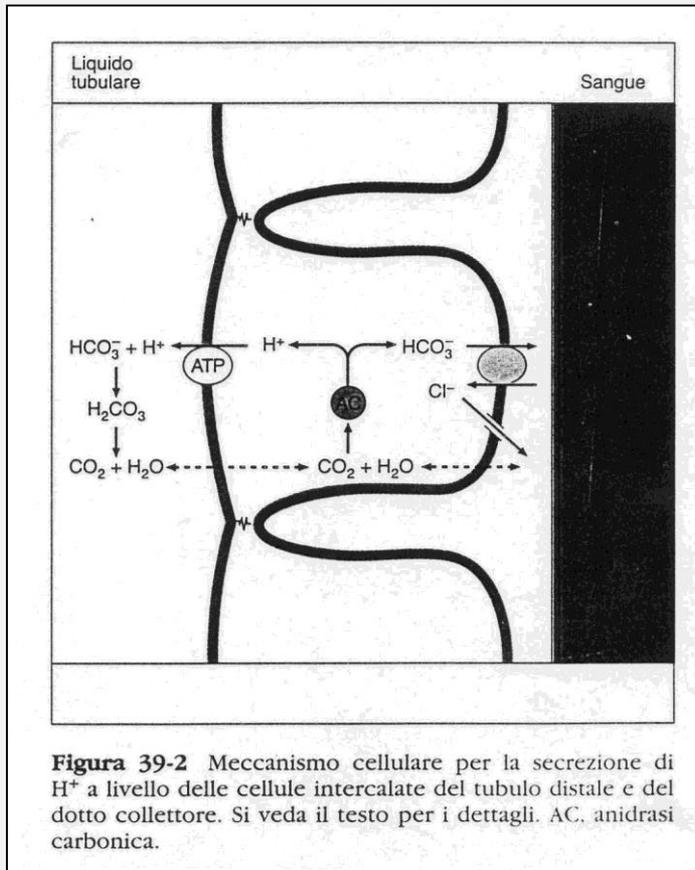


Figura 39-2 Meccanismo cellulare per la secrezione di H^+ a livello delle cellule intercalate del tubulo distale e del dotto collettore. Si veda il testo per i dettagli. AC, anidrasi carbonica.

2. Tubulo distale e dotto collettore

- Per ogni molecola di HCO_3^- che passa per il tubulo renale una molecola di HCO_3^- passa nel sangue (in scambi con Cl^-) ed un protone viene escreto
- L'escrezione **attiva** di H^+ non dipende dalla riassorbimento di Na^+
- Non tutti i protoni secreti vengono tamponati nella reazione con HCO_3^-
- Le cellule del dotto collettore sono impermeabili ai protoni (non possono ridiffondere): **le urine si acidificano a questo livello**
- **Il pH limite tubulare è di 4.5 (è il massimo gradiente che consente l'escrezione di H^+)**
- **Se voglio eliminare più H^+ li devo tamponare** (*pH: dipende dalla concentrazione di protoni "liberi" nel lume*)

1. Neoformazione di bicarbonato

1. Dotto collettore

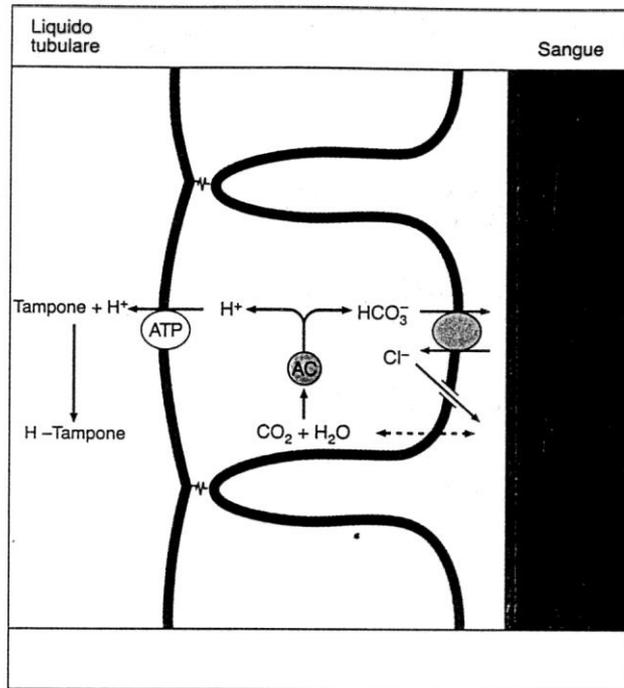


Figura 39-3 Produzione di nuovo HCO_3^- per titolazione dei tamponi urinari. Il principale tampone urinario è $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ (acido titolabile) e $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. AC, anidraasi carbonica.

- Il rene deve rigenerare HCO_3^- perso nel tamponamento degli acidi fissi
- La produzione avviene a livello del dotto collettore a partire dall'idratazione della CO_2 diffusa dal sangue.
- I protoni che si producono nel processo vengono secreti nel lume, legati a tamponi che li contengano in forma indissociata e quindi escreti con le urine:

- $\text{NH}_3 / \text{NH}_4^+$
- $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$

- Il tampone $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ deriva dalla dieta (filtrato dal glomerulo)
- L'escrezione di H_2PO_4^- costituisce la frazione maggiore dell'eliminazione urinaria di acidità titolabile: quantità di alcali necessaria a riportare pH urinario a 7,4
- Il tampone $\text{NH}_3 / \text{NH}_4^+$ è prodotto dal rene a partire dalla glutammina

A livello del dotto collettore l'eliminazione dei protoni è controllata dall'aldosterone: facilita la secrezione di H^+

2. Neoformazione di bicarbonato-Ammoniaca e ione ammonio

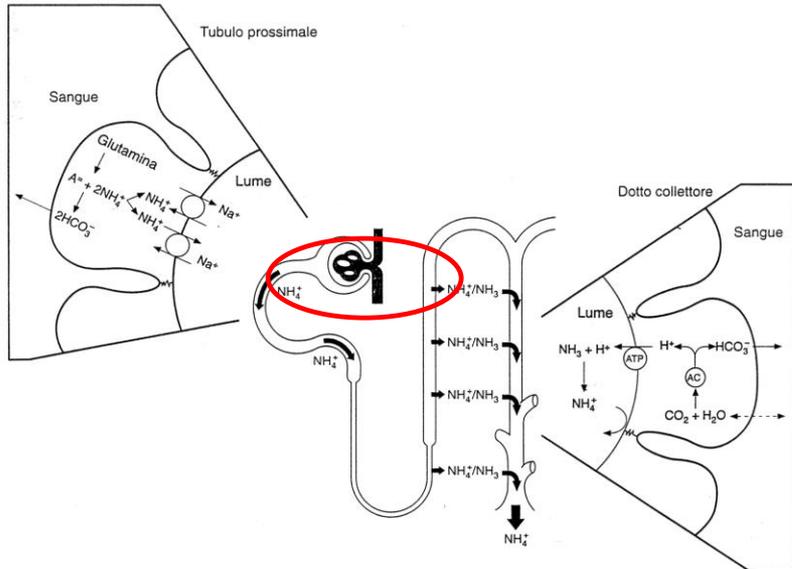
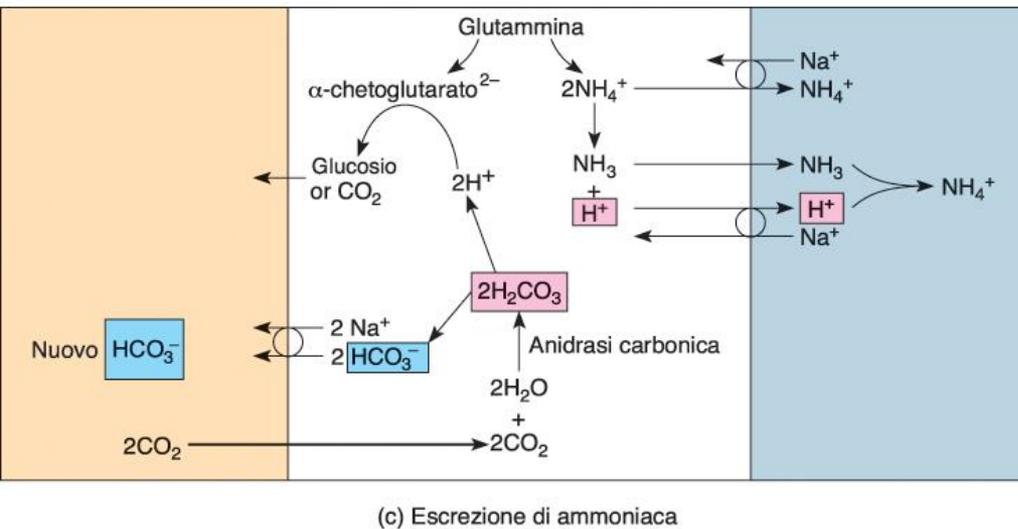
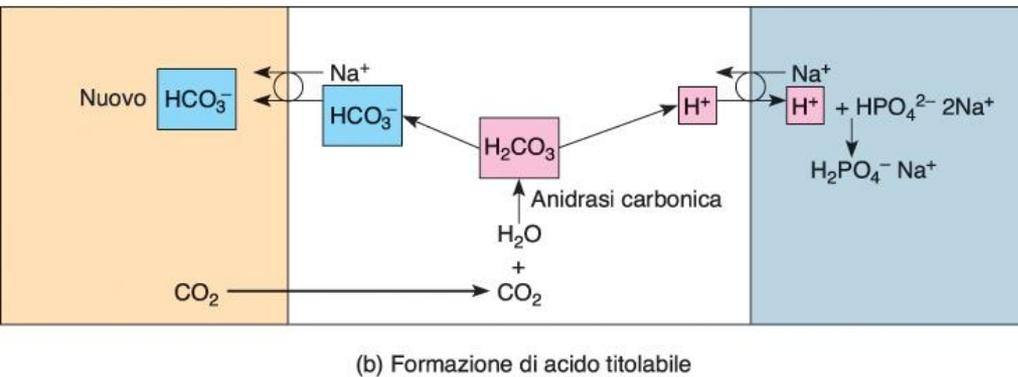
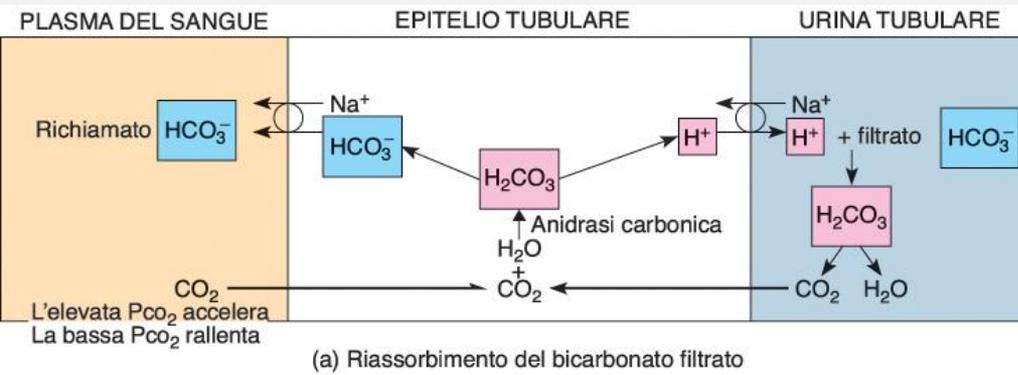


Figura 39-4 Produzione, trasporto ed escrezione di ione ammonio da parte del nefrone. La glutamina viene metabolizzata nel tubulo prossimale e trasformata in NH_4^+ e HCO_3^- . Lo ione ammonio viene secreto nel liquido tubulare e l' HCO_3^- entra nel sangue. L' NH_4^+ viene successivamente riassorbito dall'ansa di Henle specie dal tratto ascendente spesso e si accumula nell'interstizio della midollare per moltiplicazione controcorrente ed esce sia come NH_3 che come NH_4^+ . L' NH_3 diffonde nel liquido tubulare del dotto collettore e la secrezione di H^+ da parte del dotto collettore comporta l'accumulo di NH_4^+ nel liquido tubulare grazie al processo della diffusione non ionica con intrappolamento da diffusione.

- NH_3 e NH_4^+ sono in equilibrio. NH_3 può diffondere (liposolubile) per gradiente di concentrazione ma NH_4^+ no.
- Una volta che i protoni si sono legati ad NH_3 lo ione ammonio (NH_4^+) rimane intrappolato nel tubulo renale e viene escreto.
- *Diffusione non ionica*: le specie cariche fanno più fatica ad attraversare le membrane.
- Dato che posso tamponare i protoni che via via immetto nel lume, posso mantenere il gradiente di concentrazione per l' H^+ e continuare la sua secrezione senza che il pH dell'urina cambi
- L'acidosi cronica stimola i processi enzimatici che portano alla produzione di ammoniaca



Sinossi: Riassorbimento e rigenerazione dei bicarbonati

Controllo dell' eliminazione renale di H⁺- Sinossi

Tabella 39-1 Fattori che regolano la secrezione di H⁺ da parte del nefrone.

Fattore	Sede renale dell'azione
Aumentata secrezione di H⁺	
Aumento del carico filtrato di HCO ₃ ⁻	Tubulo prossimale
Riduzione del volume del LEC	Tubulo prossimale
Riduzione di [HCO ₃ ⁻] nel plasma (↓ pH)	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore
Aumento della P _{CO₂} nel sangue	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore
Aldosterone	Dotto collettore
Ridotta secrezione di H⁺	
Riduzione del carico filtrato di HCO ₃ ⁻	Tubulo prossimale
Aumento del volume del LEC	Tubulo prossimale
Aumento di [HCO ₃ ⁻] nel plasma (↑ pH)	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore
Riduzione della P _{CO₂} del sangue	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore

Alterazioni dell' equilibrio acido-base

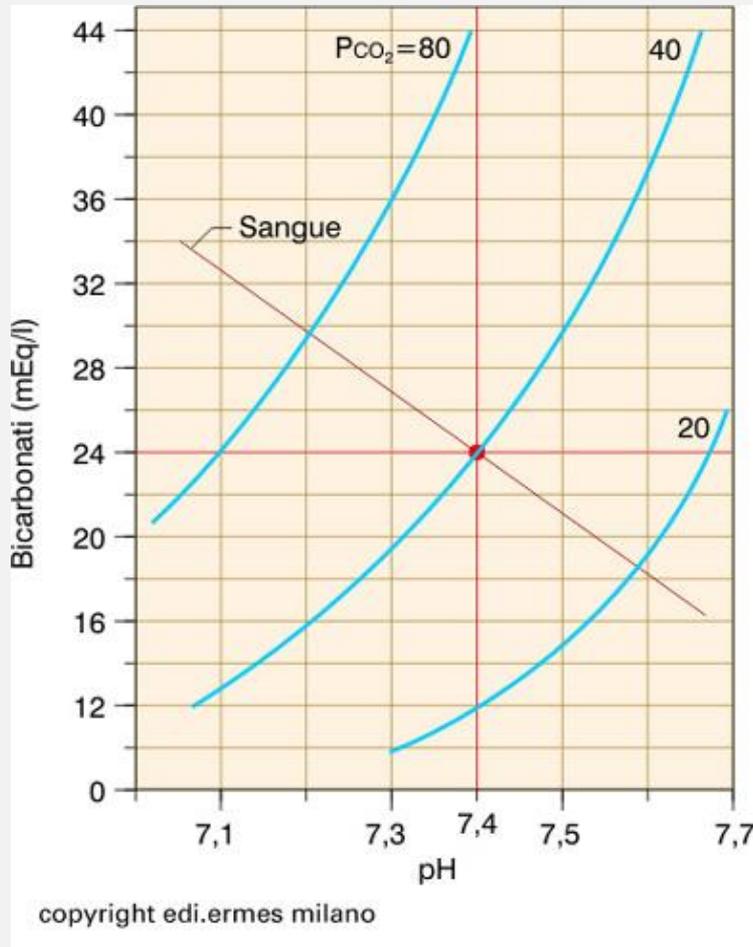
- **Acidosi/alcalosi respiratoria:** accumulo/eliminazione di acido carbonico; riguarda la funzione respiratoria
- **Acidosi/alcalosi metabolica:** accumulo/sottrazione di acidi fissi; riguarda la funzione renale

- **Correzione: esempio dell'acidosi**
- Intervengono due meccanismi di correzione
 1. **Tamponamento**, meccanismo *passivo*, una piccola quota di H^+ rimane in soluzione e il pH scende di poco
 2. **Compenso**, meccanismo *attivo* messo in atto dal sistema che è rimasto indenne; riporta il pH alla norma (o quasi)

Equazione di Henderson-Hasselbalch e alterazioni dello stato acido-base

- $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \text{PaCO}_2}$
- Rene e polmone possono manipolare in modo indipendente numeratore (Rene) e denominatore (Polmone)
 - Alcalosi / acidosi **metabolica** compensate **rapidamente** dal **polmone**
 - Modificazione di P_aCO_2
 - Alcalosi / acidosi **respiratoria** compensate dal **rene**
 - Modificazione della concentrazione di bicarbonato
- **Alterazioni primitive dell' equilibrio acido-base**
 - **Acidosi respiratoria**: aumento primitivo di PaCO_2
 - **Alcalosi respiratoria**: diminuzione primitiva di PaCO_2
 - **Acidosi metabolica**: diminuzione primitiva di bicarbonato
 - **Alcalosi metabolica**: aumento primitivo di bicarbonato

Diagramma di Davenport: $[\text{HCO}_3^-]_p$ in funzione del pH



Rappresentazione grafica dell'equazione di H-A
 $[\text{HCO}_3^-]_p$ è rappresentata in funzione di pH a diversi valori di $P_a\text{CO}_2$ costante

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha P_a\text{CO}_2}$$

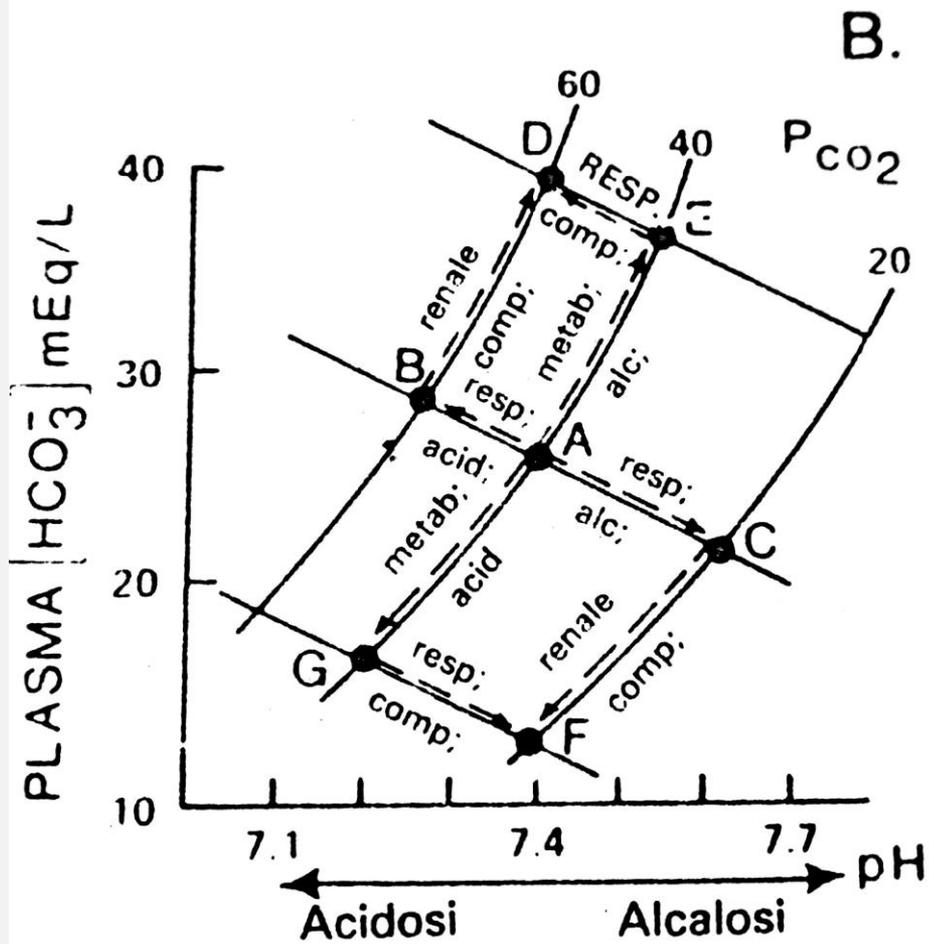
Diverse curve iso $P_a\text{CO}_2$ per coppie di valori di $[\text{HCO}_3^-]_p$ e di pH

Condizione normale:

$$\text{pH} = 7.4$$

$$P_a\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$$

$$[\text{HCO}_3^-]_p = 24 \text{ meq / litro}$$



Alterazioni stato acido-base - Sinossi

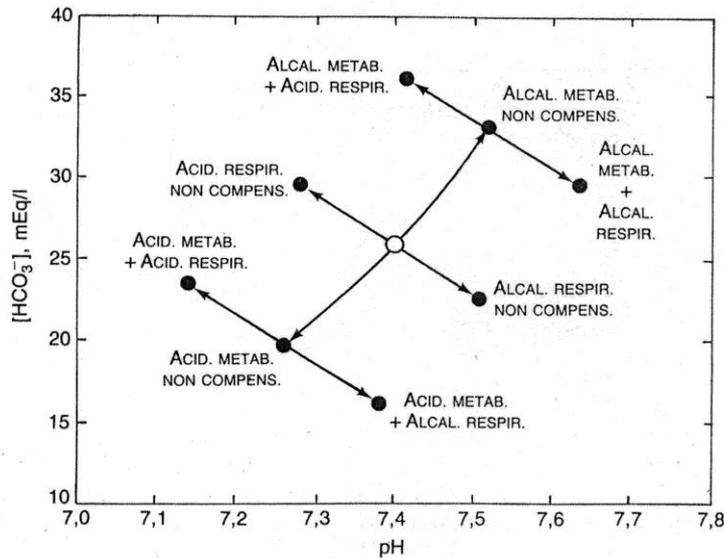


Figura 5.3 Variazioni di bicarbonati, pH e P_{CO_2} (vedi fig. 5.2) nelle acidosi e alcalosi metaboliche e/o respiratorie e loro compensi. Le rette rappresentano schematicamente la linea tampone del sangue [modificata da Davenport, H.W. (1958) *The ABC of Acid-Base Chemistry*. University of Chicago, Chicago].

Acidosi metabolica

- accumulo di acidi non volatili:
chetoacidosi diabetica
- perdita di alcali non volatili:
diarrea
- Insufficienza renale

Alcalosi metabolica

- Aggiunta di alcali non volatili:
assunzione di antiacidi
- perdita di acidi non volatili:
vomito
- Insufficienza renale

Acidosi respiratoria

Ventilazione inadeguata

- Per depressione dei centri respiratori (da farmaci)
- Per alterazione nella diffusione (edema polmonare nello scompenso cardiaco)
- Per patologie polmonari croniche (enfisema)

Alcalosi respiratoria

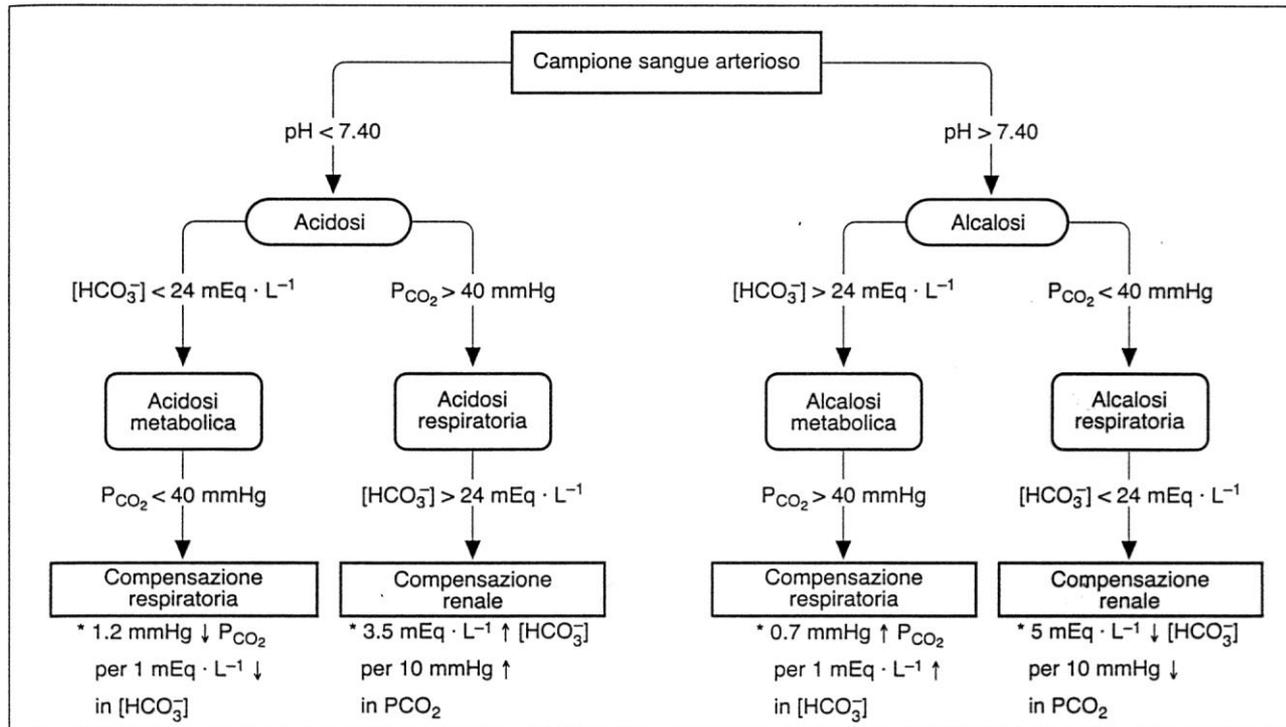
Iperventilazione

- Esercizio
- Ansia/rabbia
- Per eccitazione dei centri respiratori (da farmaci)

Alterazioni dell' equilibrio acido-base- diagnosi

Tabella 39-2 Meccanismi di difesa contro le alterazioni dell'equilibrio acido-base.

Tipo di alterazione	pH plasma	Alterazione primaria	Meccanismi di difesa
Acidosi metabolica	↓	↓ Plasma $[HCO_3^-]$	Tamponi LIC e LEC; iperventilazione ($\downarrow P_{CO_2}$)
Alcalosi metabolica	↑	↑ Plasma $[HCO_3^-]$	Tamponi LIC e LEC; ipoventilazione ($\uparrow P_{CO_2}$)
Acidosi respiratoria	↓	↑ P_{CO_2}	Tamponi LIC; ↑ escrezione renale H^+
Alcalosi respiratoria	↑	↓ P_{CO_2}	Tamponi LIC; ↓ escrezione renale H^+



* Se la compensazione respiratoria non è appropriata si deve sospettare l'esistenza di uno squilibrio acido-base misto.

Figura 39-5 Procedure per l'analisi delle alterazioni dell'equilibrio acido-base.

Bibliografia

Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano
Capitolo 18: Controllo nervoso ed umorale del sistema
respiratorio ed equilibrio acido-base