

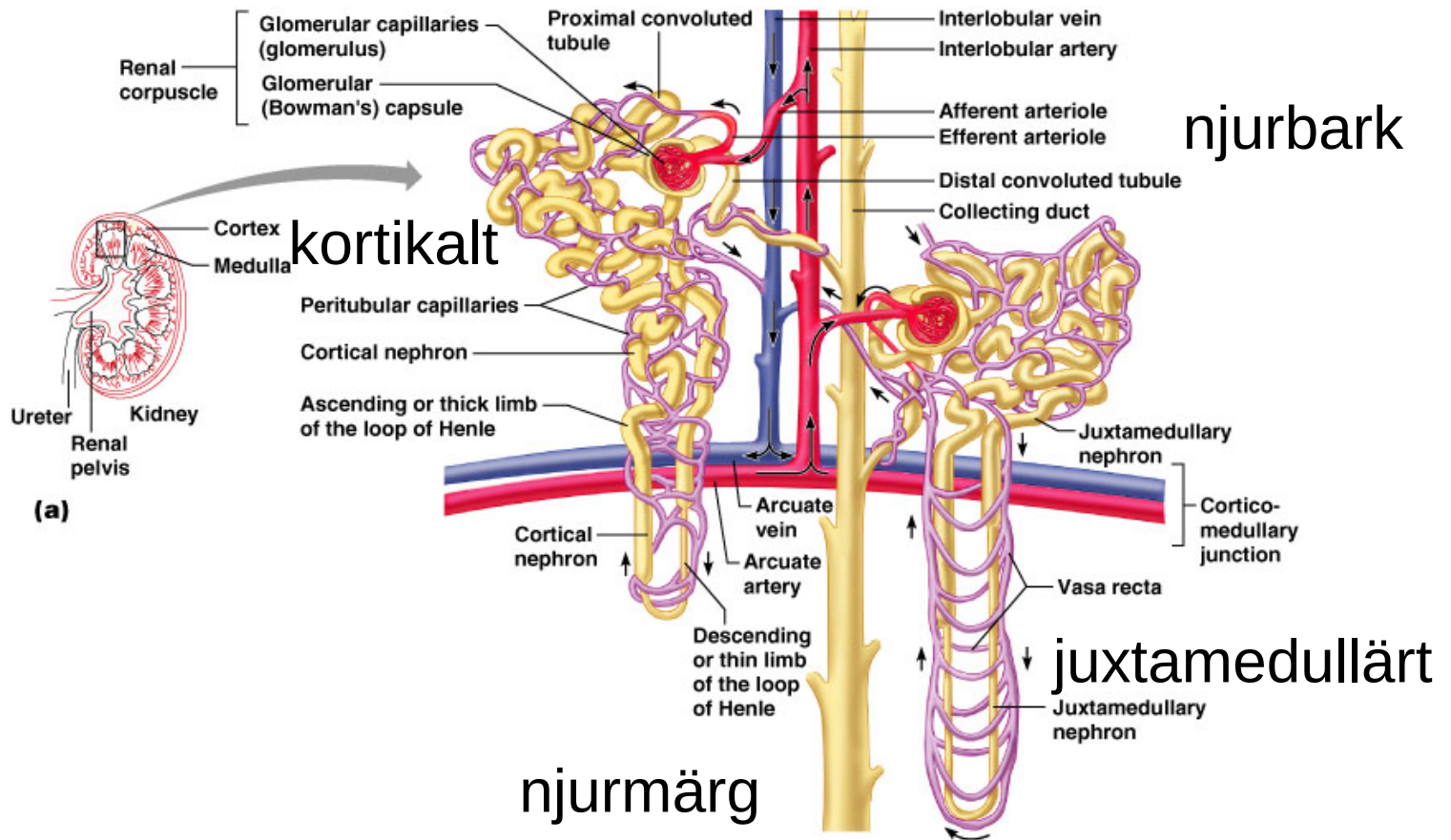
Njurarnas fysiologi

Tubulär funktion



Kerstin Ebefors

Kortikala och juxtamedullära nefron



Proximala tubuli:

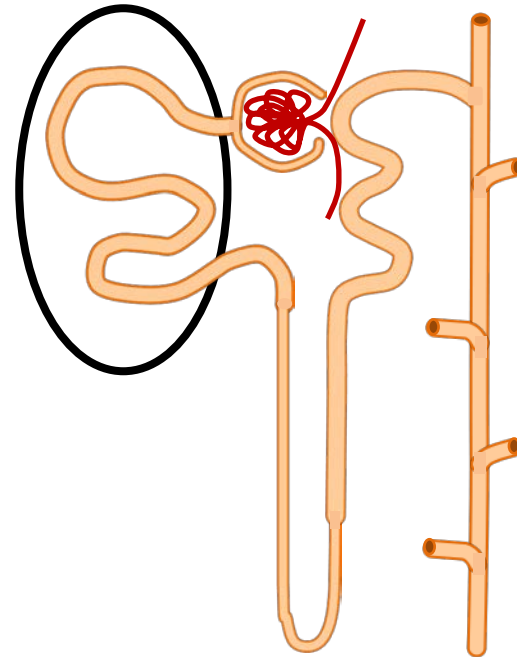
3 mil långa rör i varje människa

Reabsorption:

- 2/3 av filtrerat vatten och salt
- All glukos
- Alla aminosyror
- Nästan all bikarbonat (90%)
- Fosfatreabsorption regleras

Sekretion:

- Organiska kat- och anjoner
- div. exogena substanser, PAH, penicillin, m.fl.

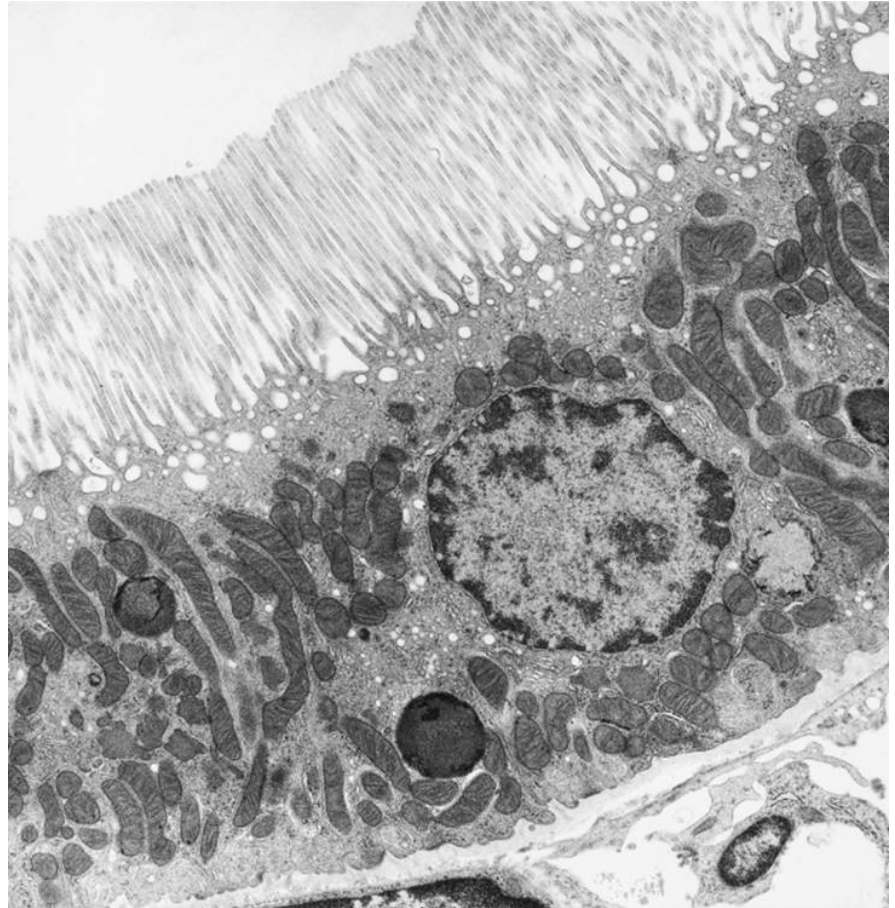


Morfologi i proximala tubuli

Epitelcellerna har kraftigt veckade membran mot den tubulära lumen vilket ger största möjliga utbytesyta.

Det finns många och stora mitokondrier i cellerna, vilket tyder på en hög energiförbrukning.

Återupptaget är en aktiv process som kostar stora mängder ATP.



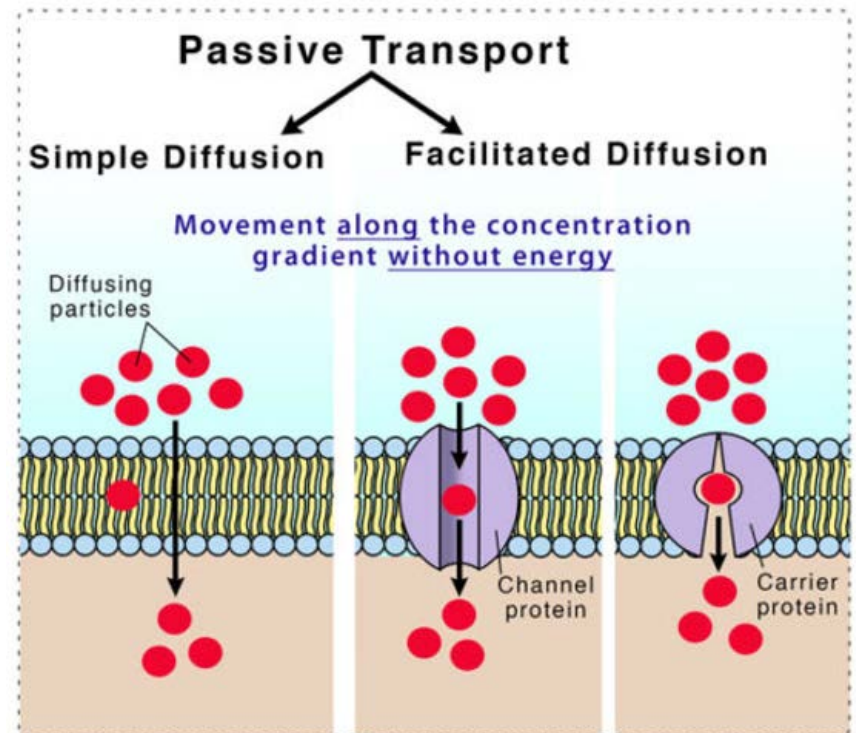
Transportvägar över membran: Passiv transport

Passiv transport (diffusion)

Sker från område med hög koncentration av ämnet till ett med lägre koncentration.

Diffusion av joner sker beroende av den elektriska gradienten över cellmembran (negativa joner diffunderar till positiva sidan av membranet) genom jonkanaler.

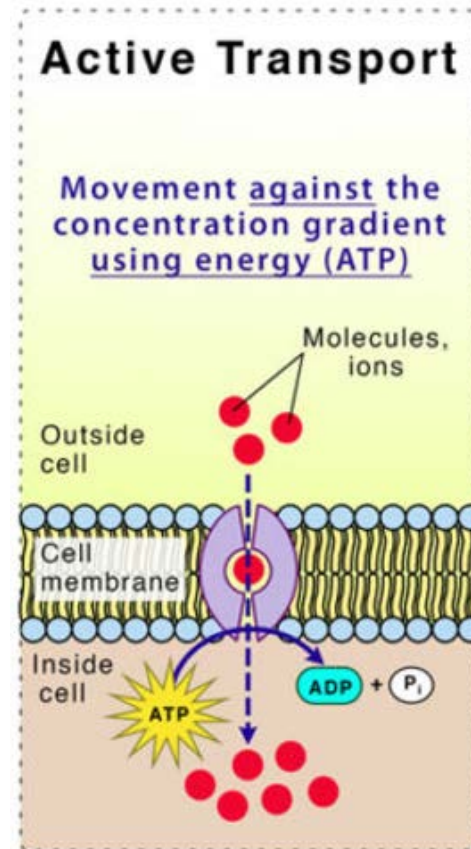
Vatten diffunderar (osmos) genom kanaler i cellmembranet och drivs av osmotisk tryckgradient. Vissa substanser lösta i vattnet dras med vattnet ex. vis Ca^{2+} och K^{+} (kallas konvektion).



<https://www.sciencefacts.net/active-and-passive-transport.html>

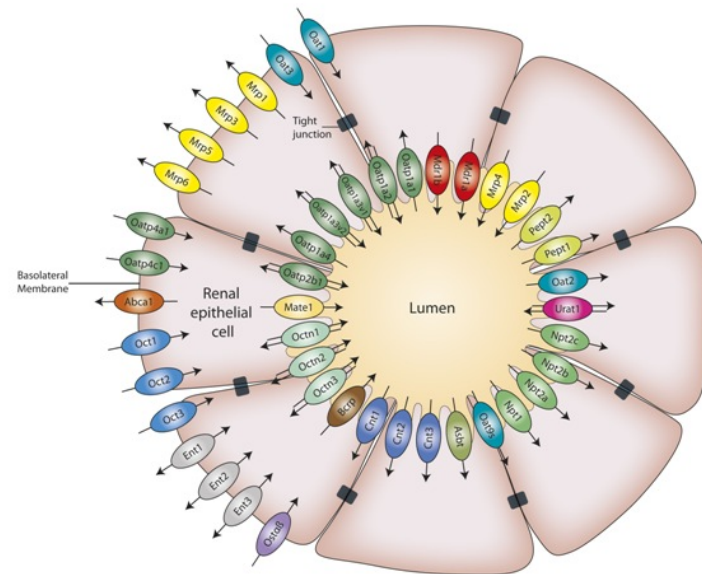
Transportvägar över membran: Aktiv transport (1)

- Sker mot en koncentrations- eller elektrokemisk gradient
- Är syrekrävande
- Strukturkemiskt likartade ämnen har oftast samma transportör (om så är fallet kommer dessa ämnen visa inbördes kompetitiv inhibition)
- Reabsorption (från tubulusurin till peritubulära kapillärsystemet) gäller ämnen, som kroppen vill behålla (glukos, aminosyror, vitaminer).



Transportvägar över membran: Aktiv transport (2)

- Sekretion gäller i allmänhet ämnen, som ej normalt finns i blod (PAH, penicillin, etc.)
- Två transportsystem är kända (ett för organiska syror, ett för organiska baser)
- Såväl reabsorption som sekretion sker främst i proximala tubuli

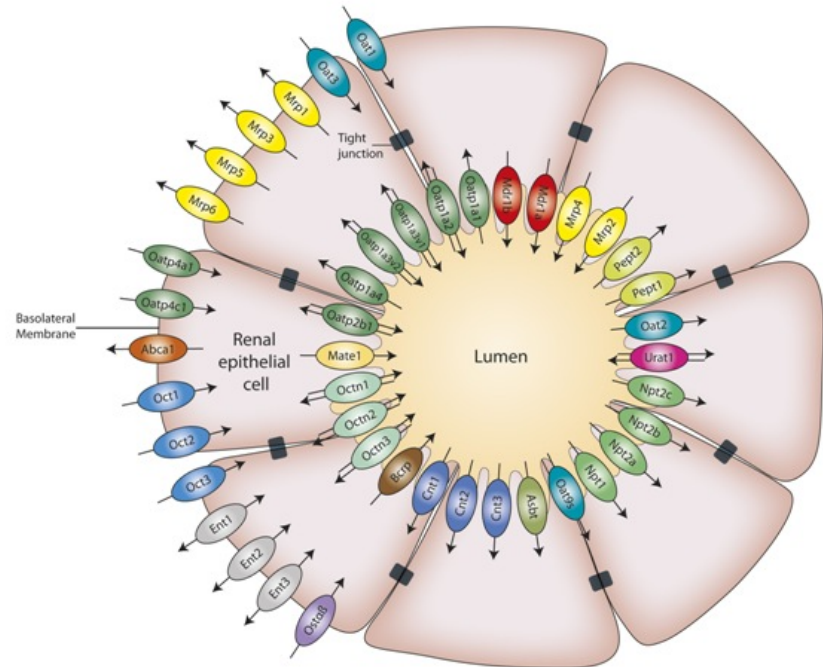


Transportmaximum (TM)

TM inträffar när den tubulära koncentrationen av ett ämne är så hög att samtliga ämnets transportörer är upptagna.

När TM överskrids förloras överskottet av ämnet med urinen.

Alla ämnen som transporteras har olika TM.

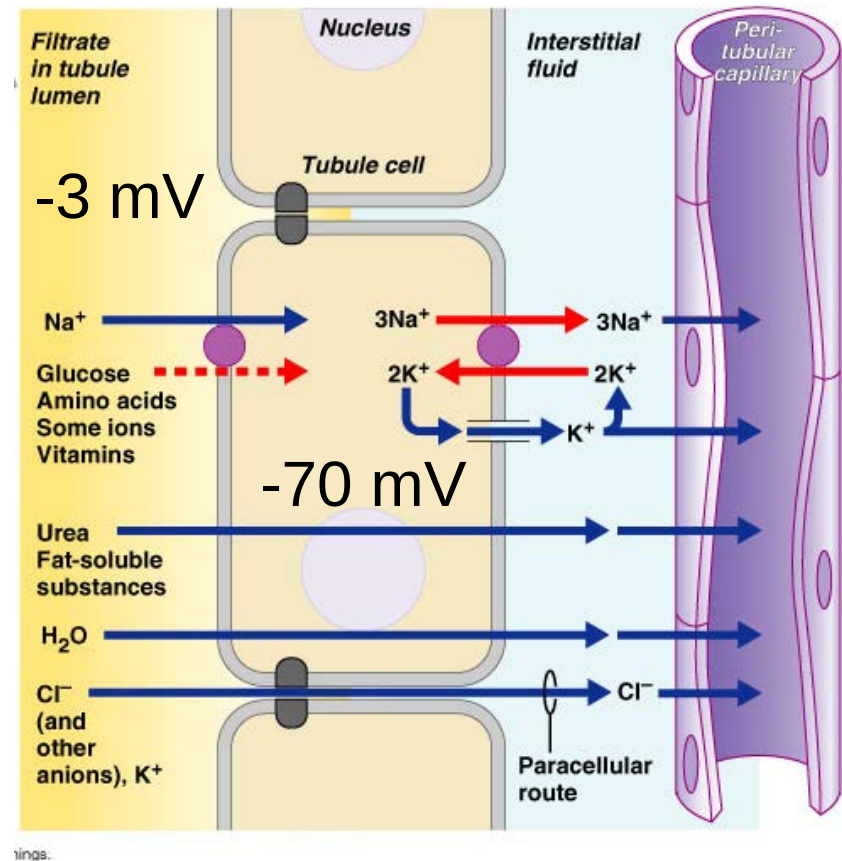


Vattentransport i proximala tubuli

Sker passivt. Membranen är mycket permeabla för vatten och Na. Reabsorptionen är isoosmolär!

Na diffunderar in i celler (pga cytoplasmans höga elektronegativitet på -70 mV samt låga Na konc.).

Na pumpas ut mha ett oerhört potent Na/K-ATPas (3Na/2K) som finns basolateralt.

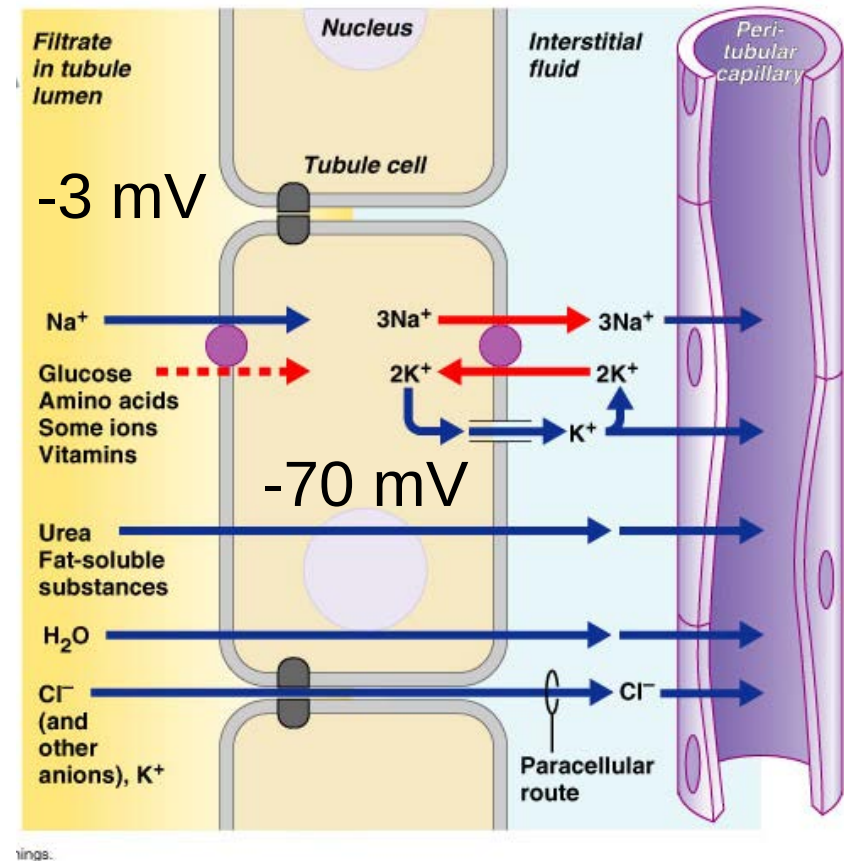


Vatten i proximala tubuli, forts:

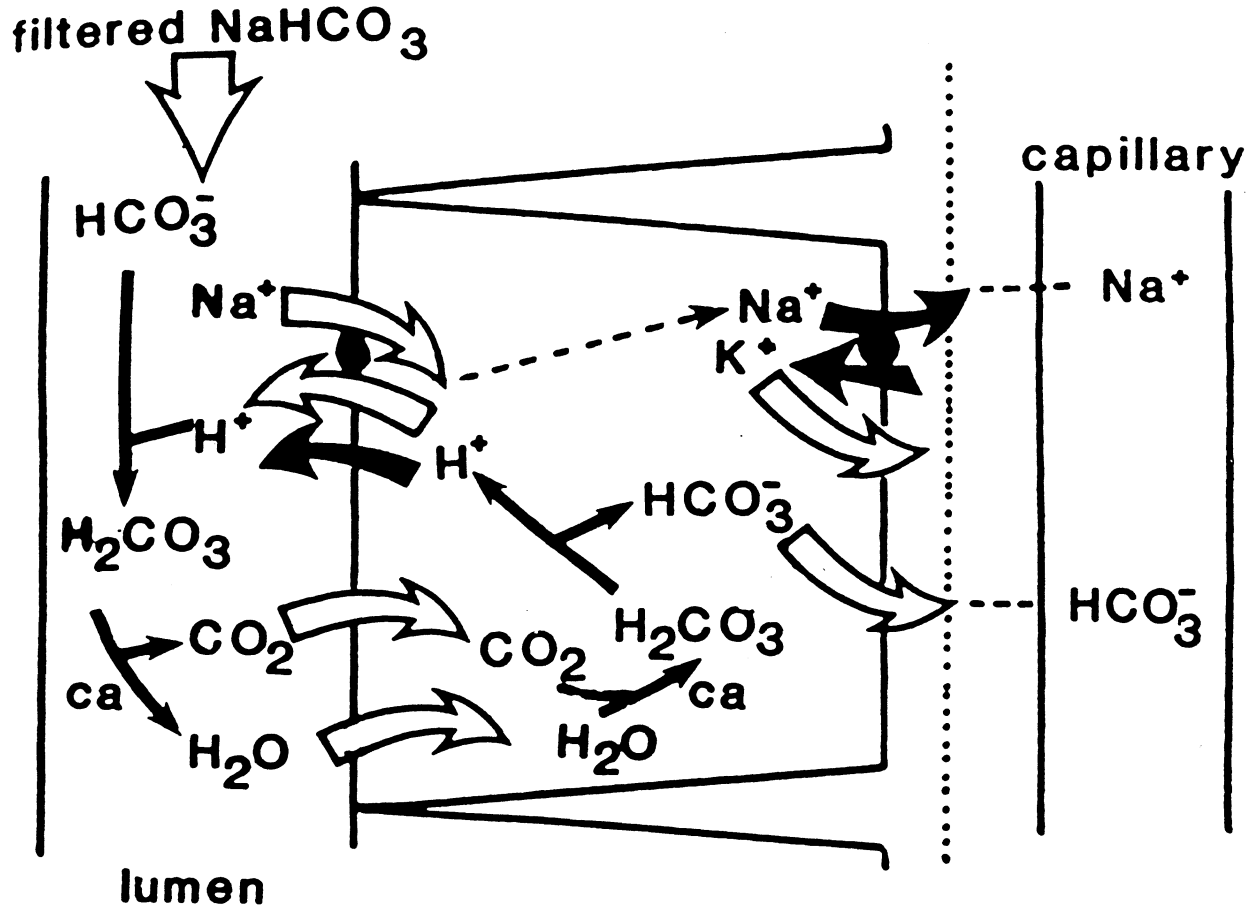
Initialt reabs Na-HCO₃, EJ Cl, vilket skapar [Cl] ökning i lumen, mer dist. ökar Cl permeabiliteten=> Cl diffunderar till blod.

Vatten reabsorberas till viss del med osmos genom laterala interstitiella rummet (paracellulärt).

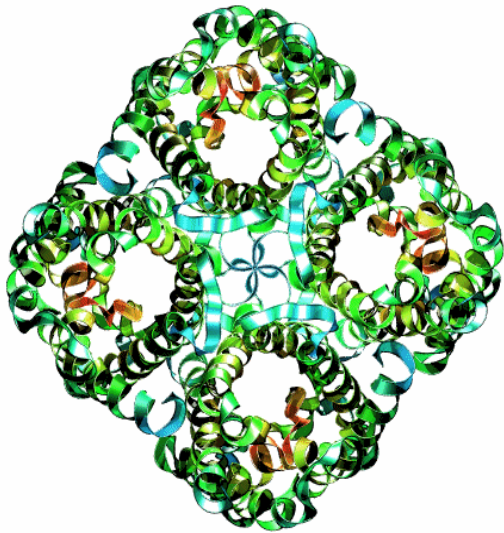
Merparten sker dock via cellernas aquaporiner sekundärt till upptag av lösta ämnen (glukos, aa, Na, Cl, HCO₃).



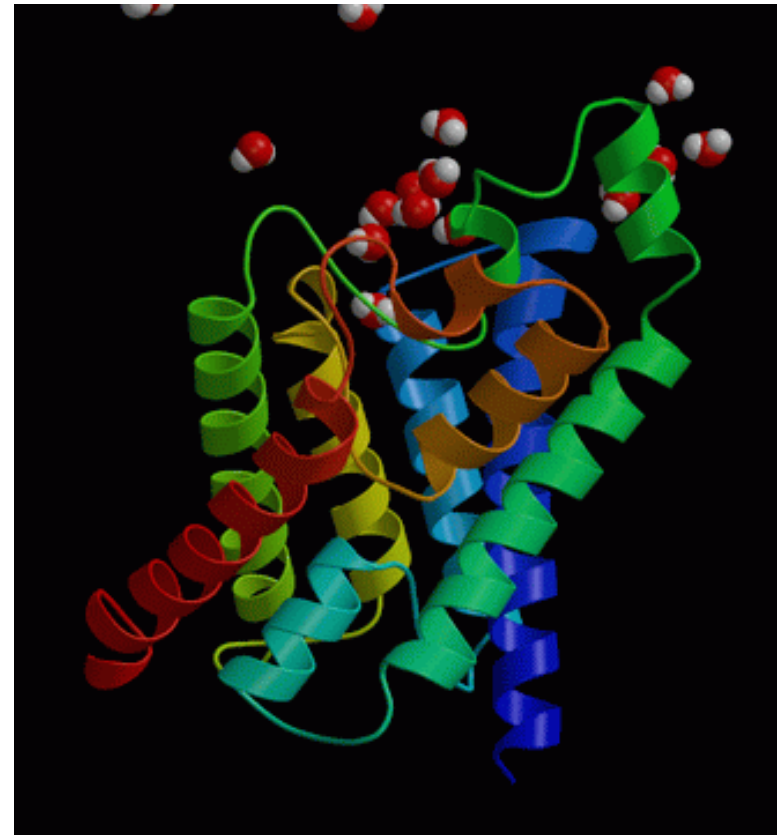
Proximala tubuli



Aquaporin, AQP1

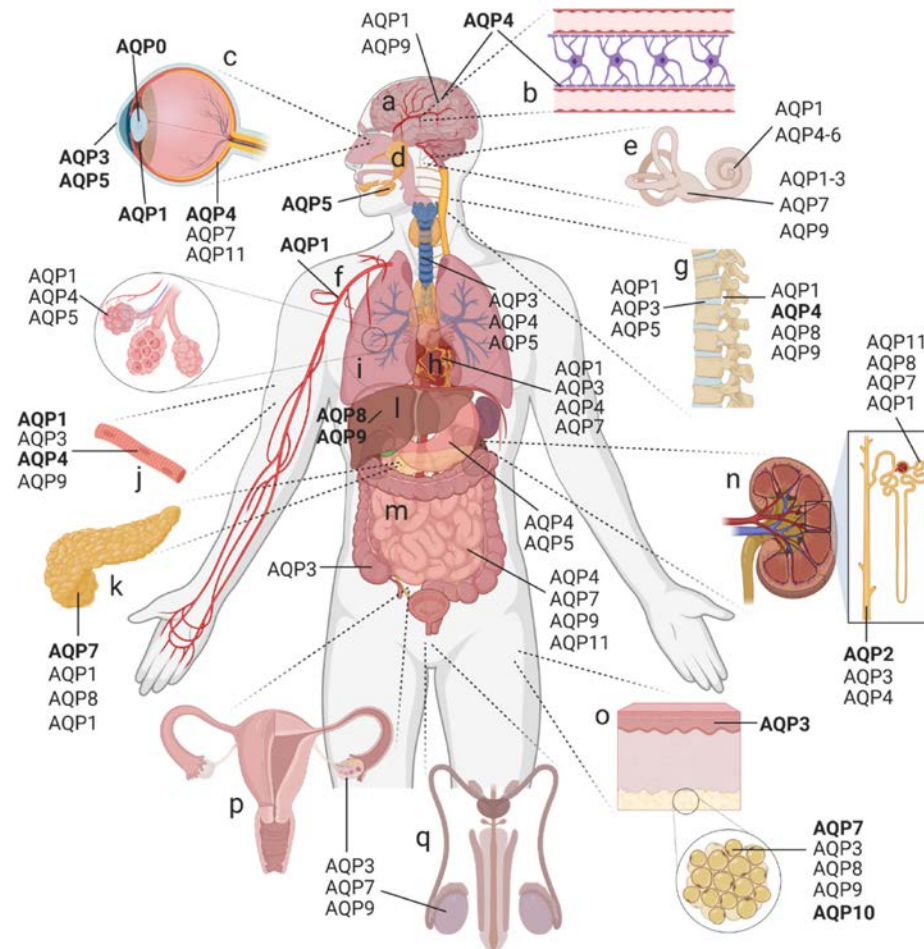


Nobelpriset Peter Agre 2003

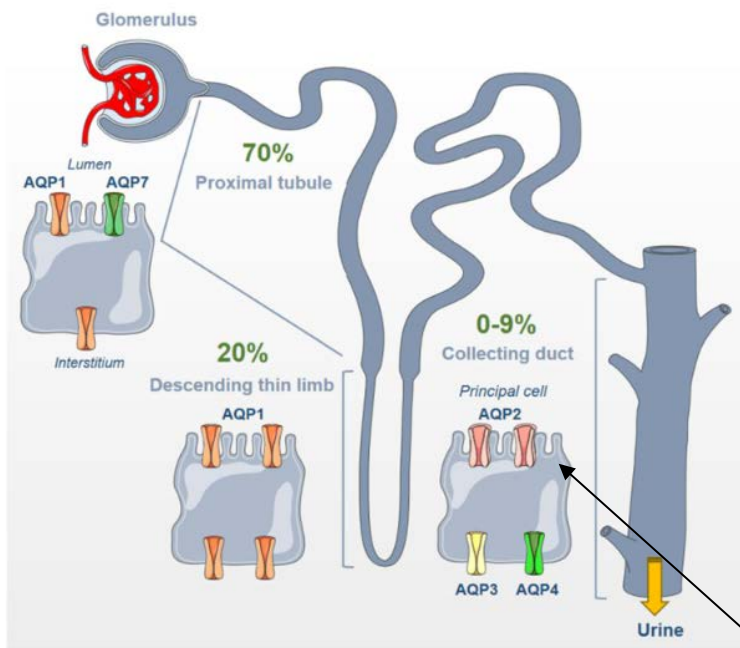


Från (B.L. de Groot and H. Grubmüller
: Science 294, 2353-2357 (2001))

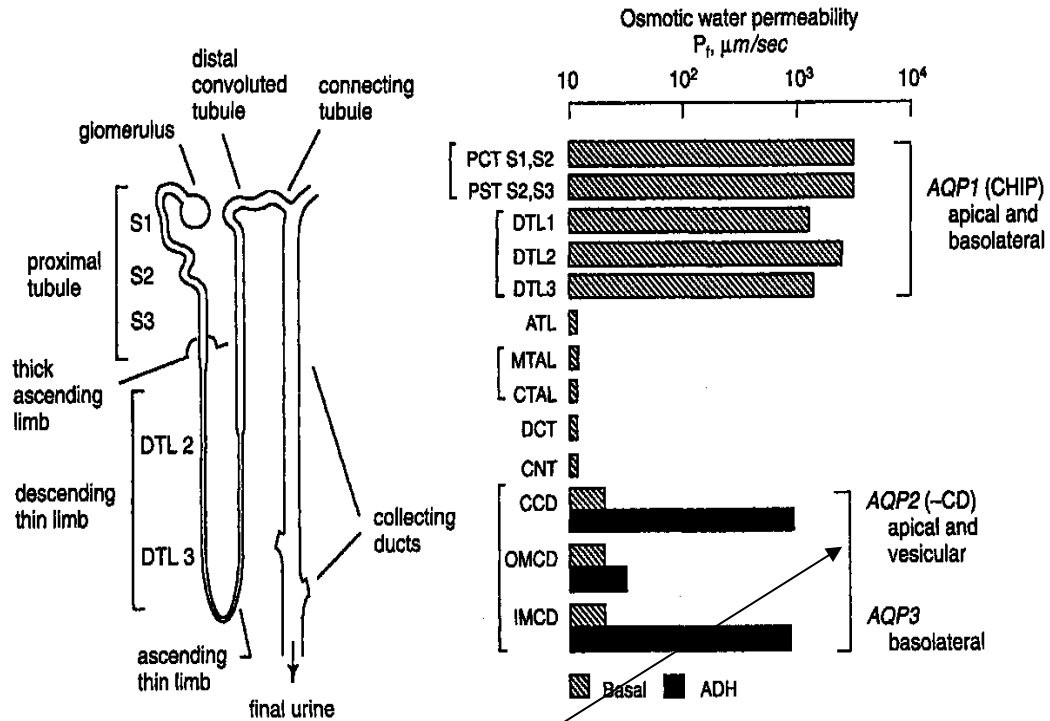
Aquaporiner



Aquaporiner



Pflügers Archiv - European Journal of Physiology (2022) 474:841–852
<https://doi.org/10.1007/s00424-022-02712-9>



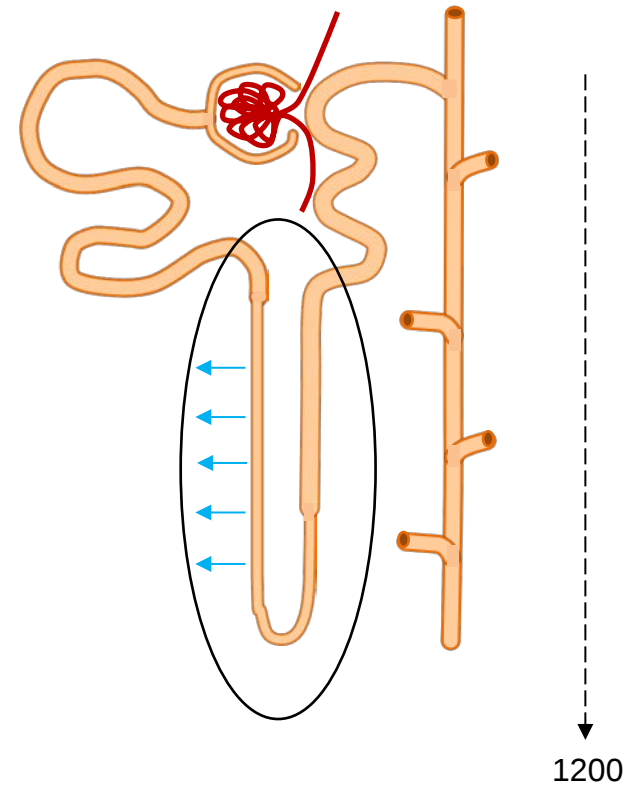
AQP2 är ADH beroende

Henles slynga:

Descendens (↓) är mycket mer permeabel för vatten än för NaCl. Riklig förekomst av aquaporiner (ej ADH beroende).

Loopen går ner i märgen som är hyperosmolär, vatten reabsorberas.

Ascendens (↑) är helt **IMPERMEABEL** för vatten, men permeabel för NaCl. Na & Cl kan således diffundera till interstitiet. Avsaknad av aquaporiner.



TAL, Thick Ascending Loop of Henle

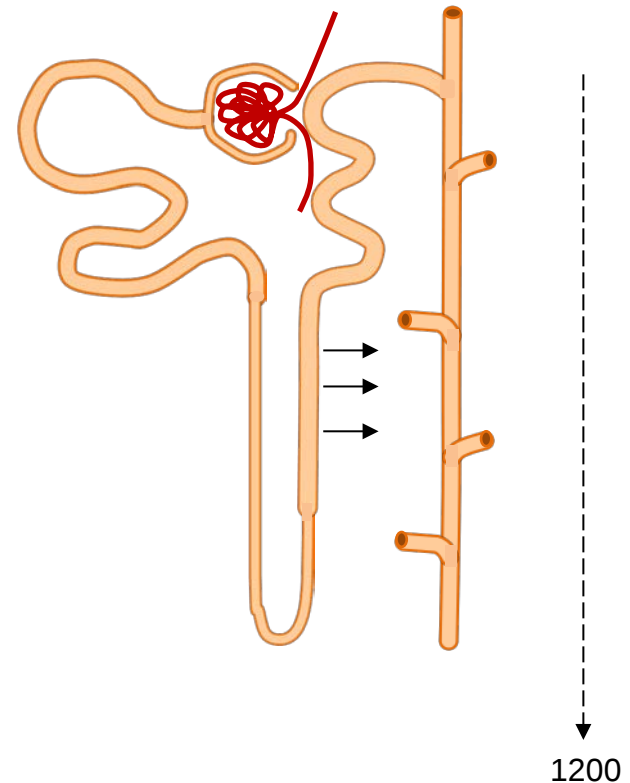
TAL cellerna saknar aquaporiner och är således IMPERMEABLA för H₂O

TAL kan transportera Na⁺, Cl⁻ och K⁺ via speciell Na-2Cl-K transportör!

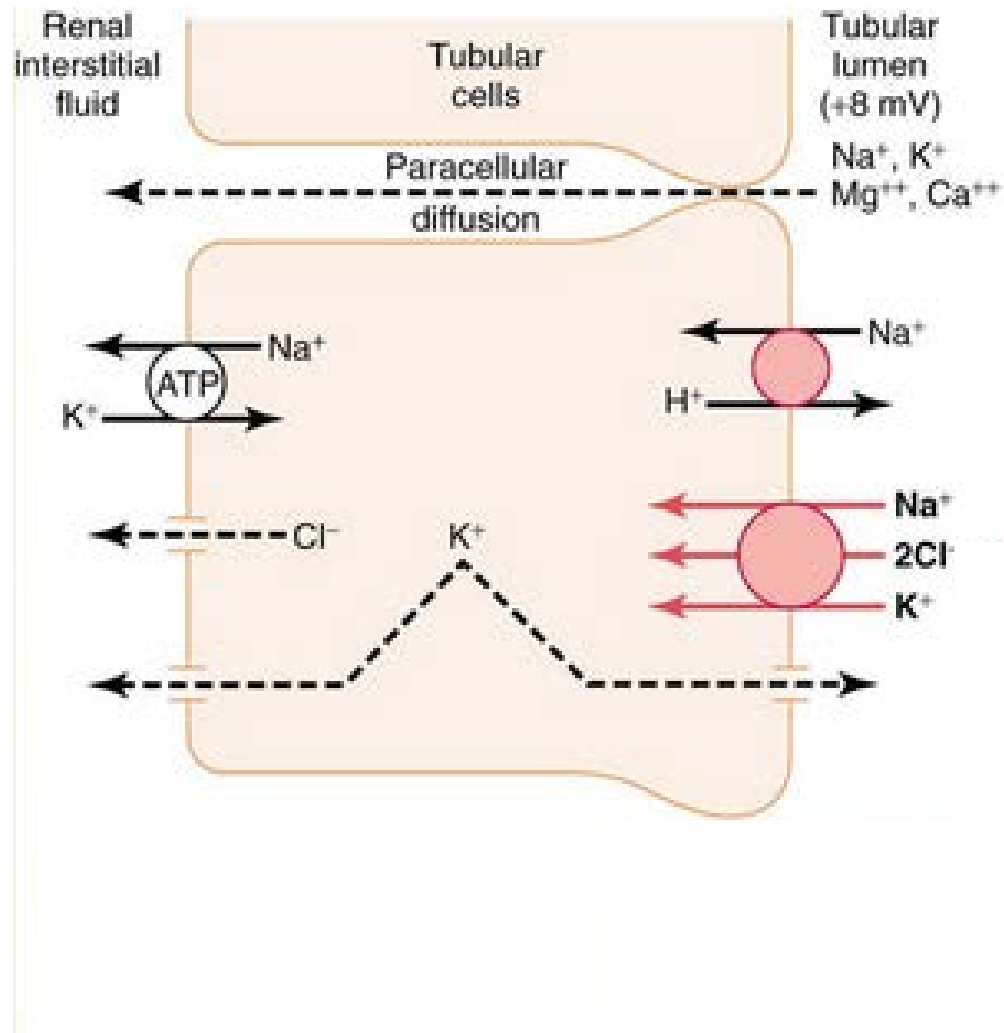
Cellerna kan upprätthålla en saltgradient om cirka 200 mOsm mellan lumen och interstitiet.

Urinen blir efter TAL hypoosmolär.

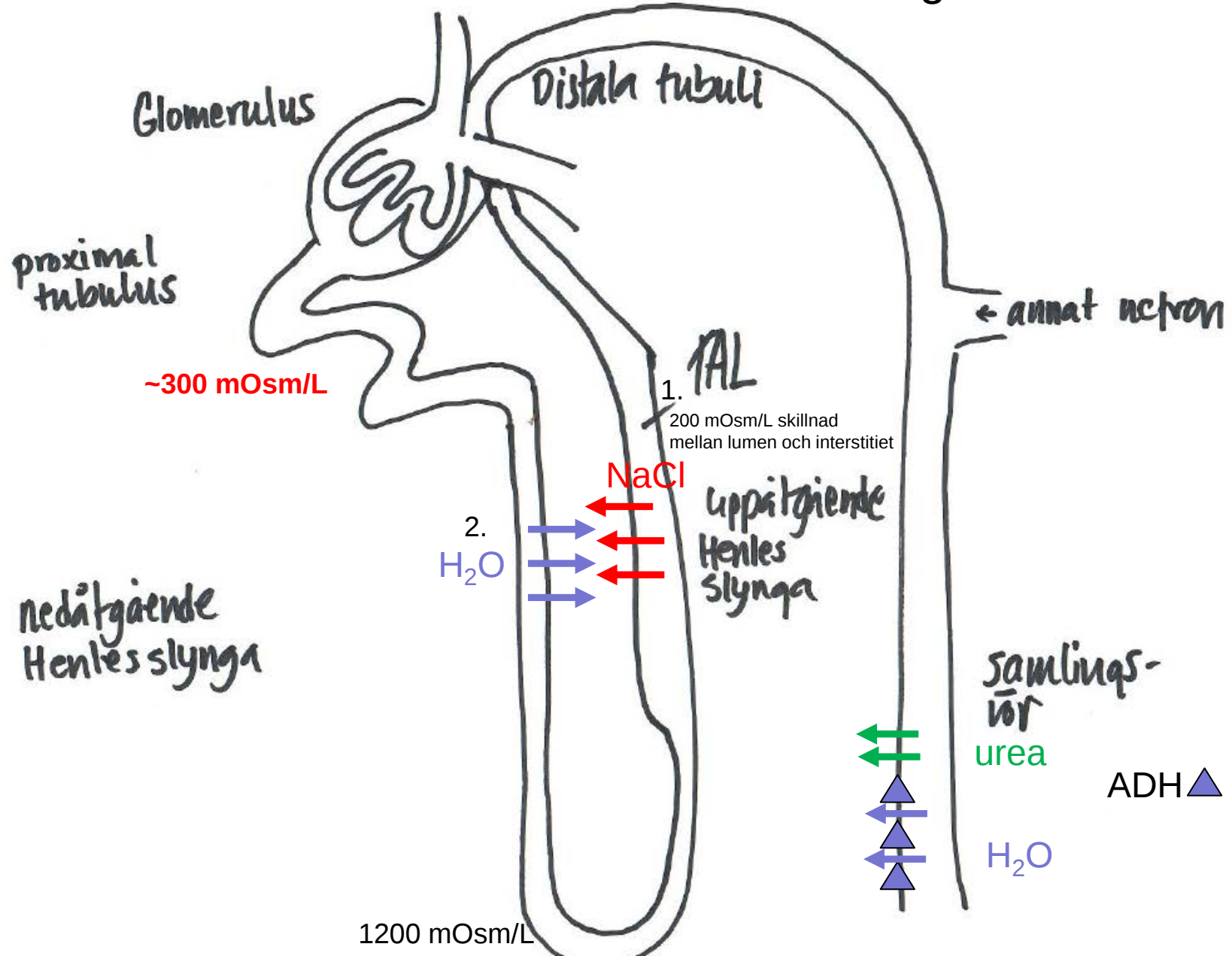
TAL genererar den osmolära gradienten i märgen tillsammans med urea.



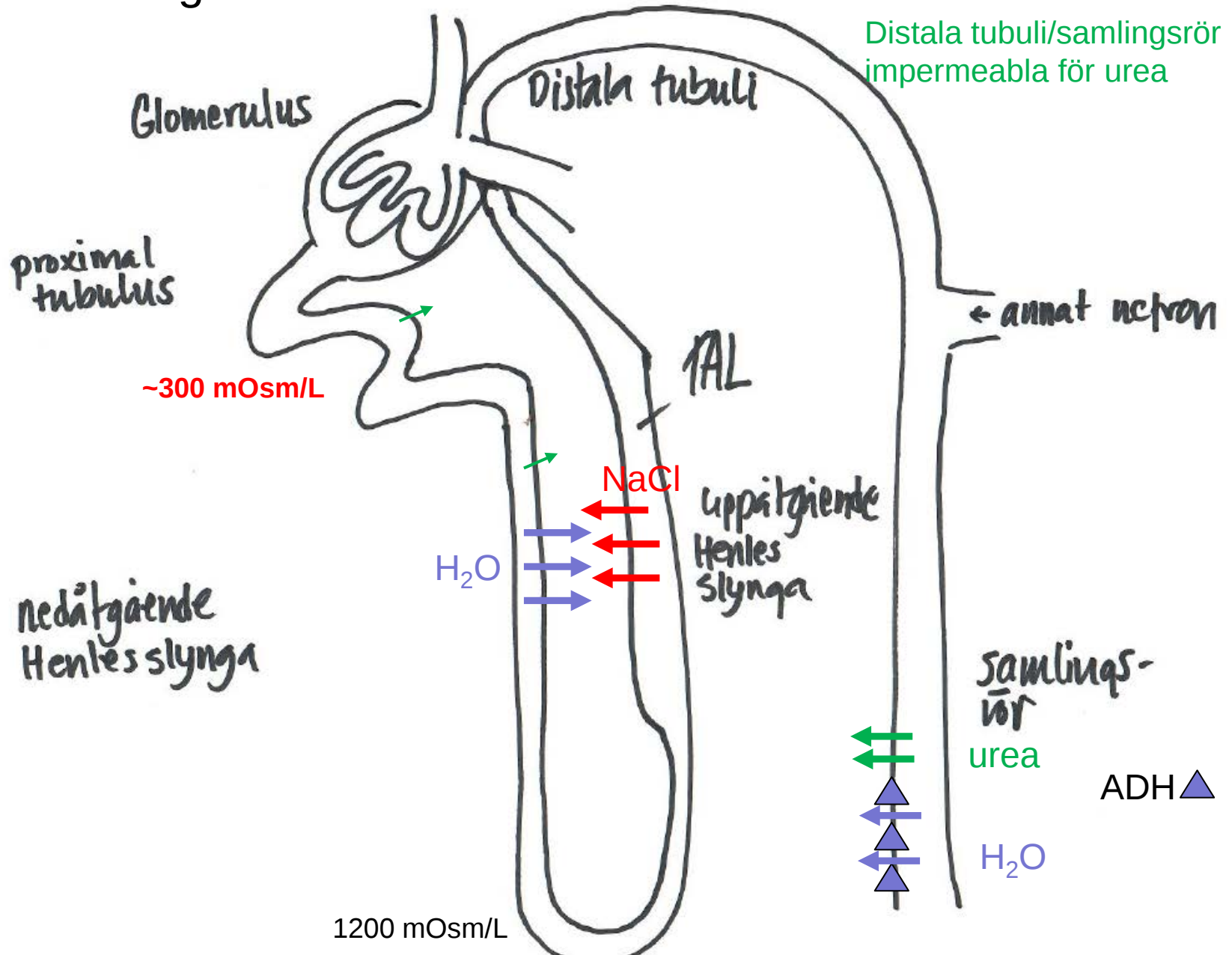
TAL cellen (del av det tubulära epitelet)



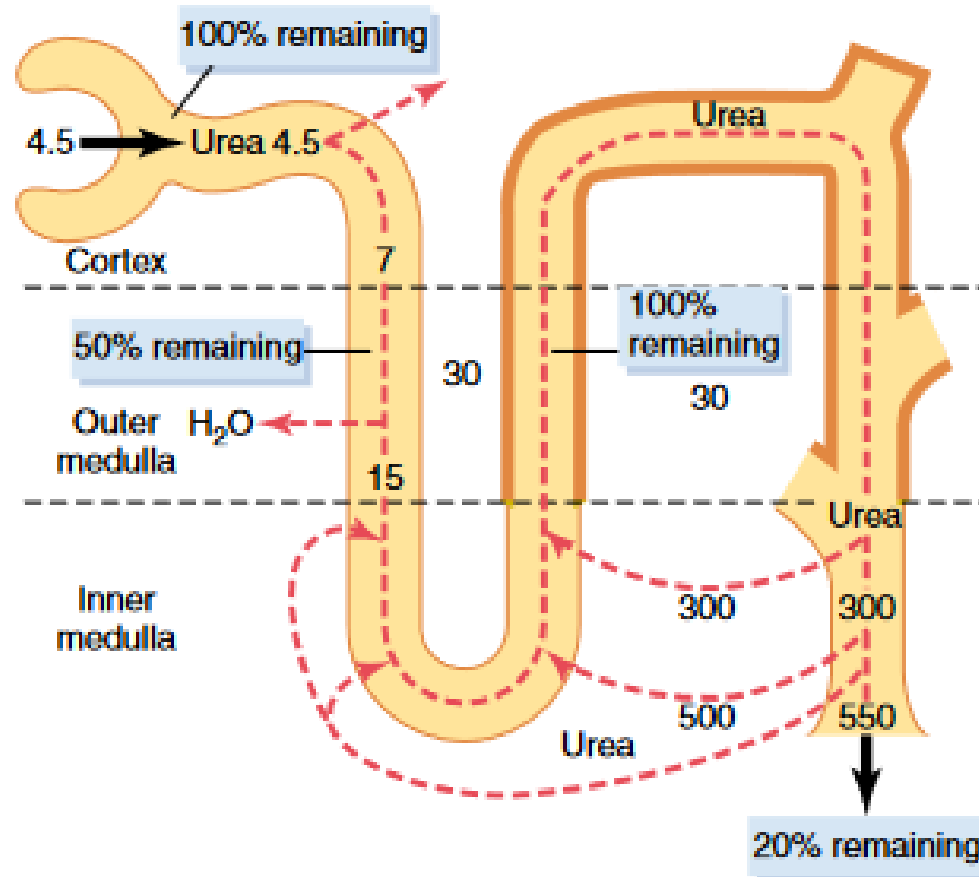
Motströmsmekanismen – hur den osmolära gradienten bildas



Utsöndring av urea och motströmsmekanismen

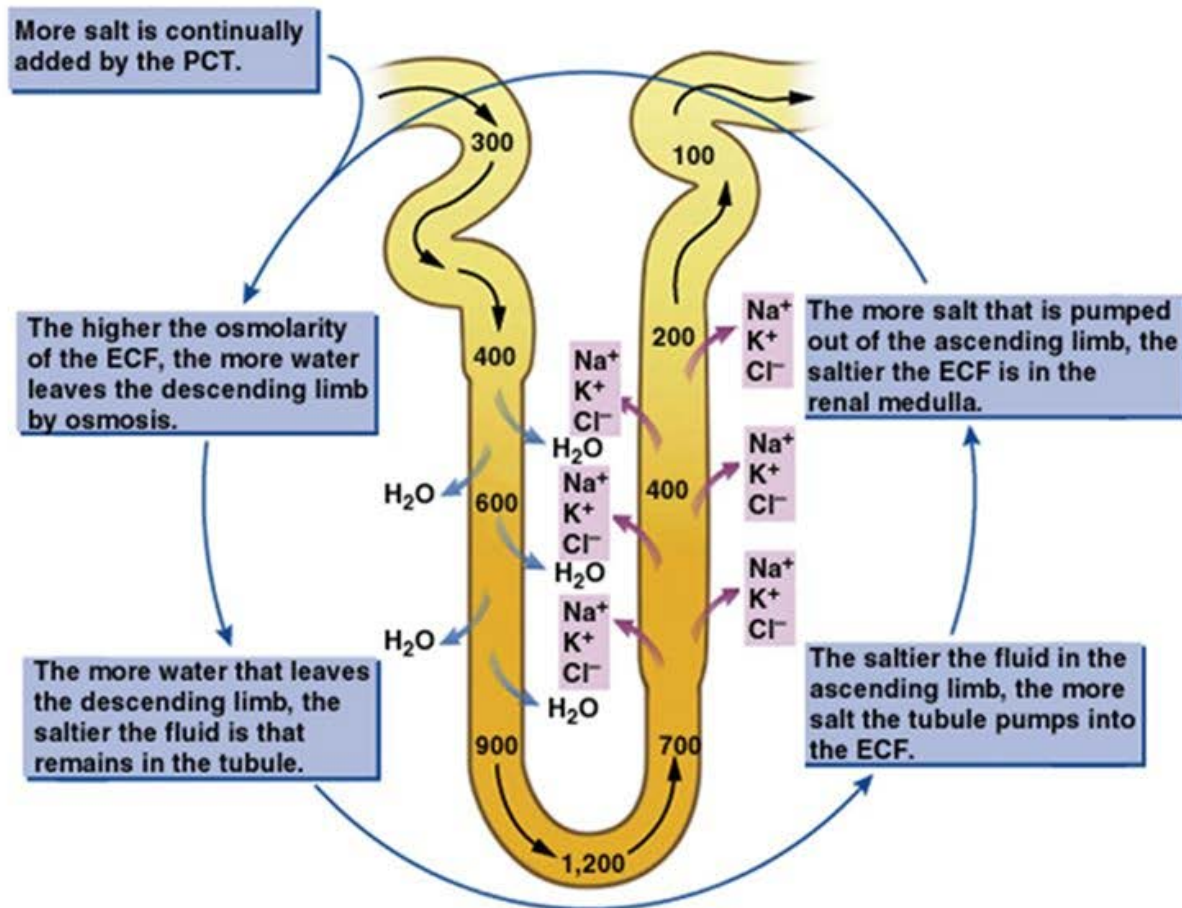


Urea i nefronet



1. Urea som del i osmotiska gradienten
2. Ökad urea utsöndring från kroppen

Countercurrent Multiplier of Nephron Loop Diagram



Den osmolära gradienten

Utformningen (loopformen)
och komponenterna (aqp samt jonpumpar) i
Henles slynga skapar den osmolära gradienten i njuren.

Vasa recta bibehåller denna gradient
genom sin utformning (loopform) och sina
egenskaper (permeabla för vatten och salter
samt mkt lågt blodflöde).

Vasa recta -specialiserade kapillärer runt de juxtamedullära nefronen

Specialiserade kapillärer med liknande funktion som peritubulära kapillärer

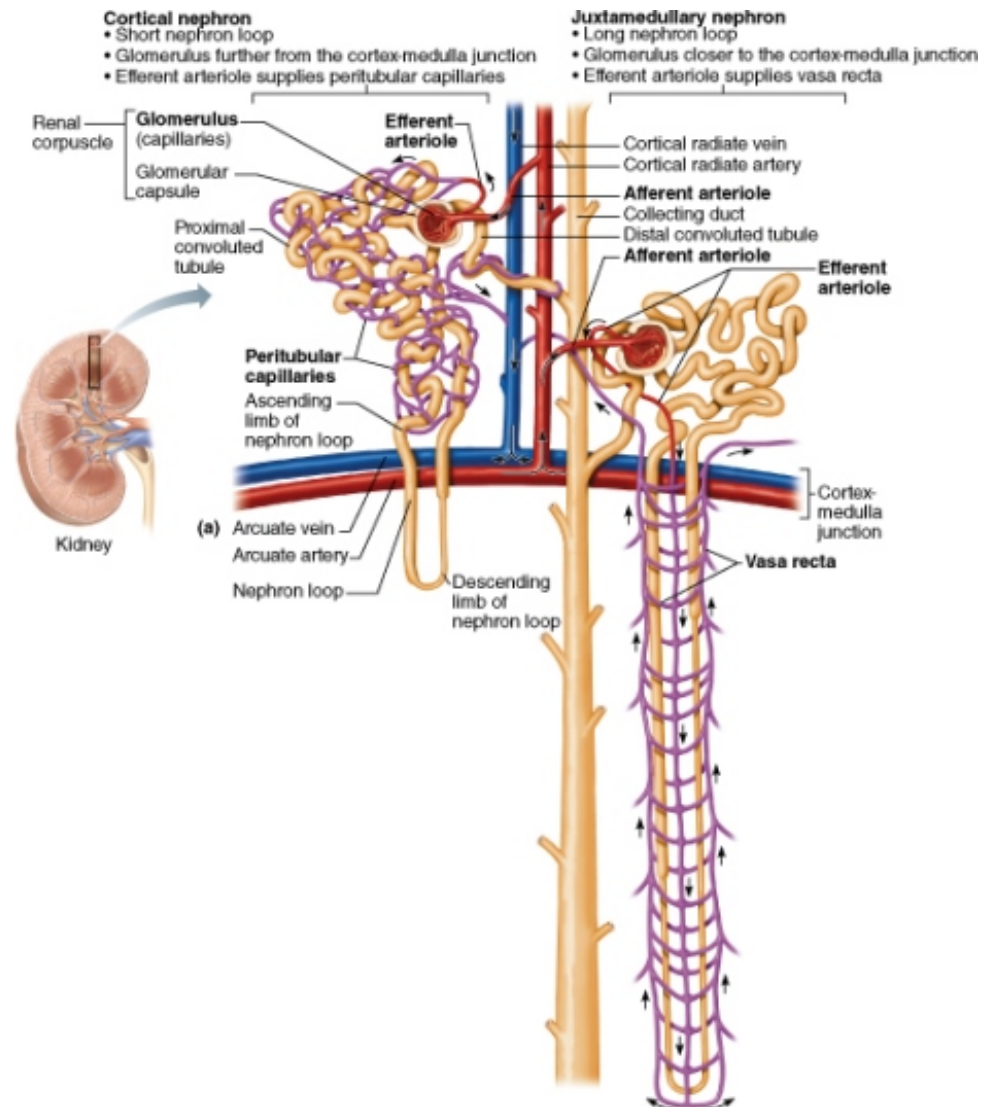
Finns runt de juxtamedullära nefronen

-utformningen viktig

Långsamt flöde

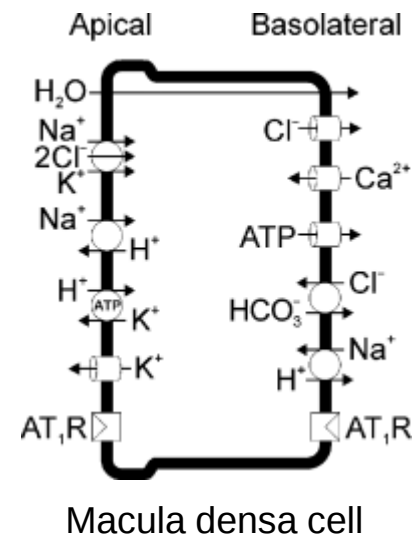
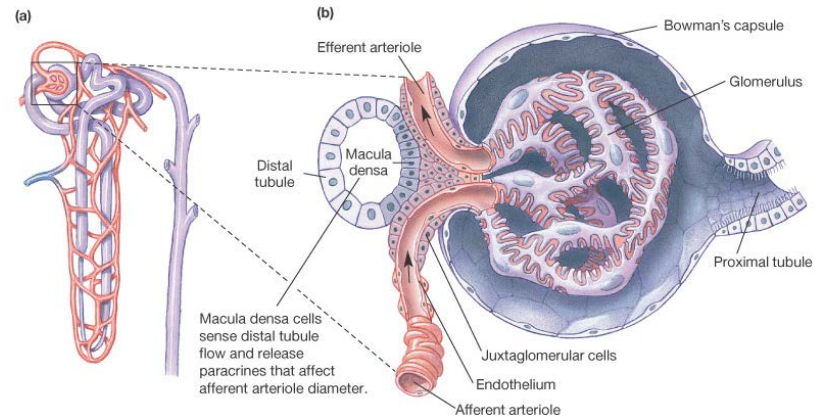
Stor permeabilitet

Viktiga för osmolärgradienten runt samlingsrören



Juxtaglomerulära apparaten

- Återkopplingsstation för distala tubuli och glomeruli
 - Finreglerar GFR
- Maculadensaceller
 - Saltsensorer
- Juxtaglomerulärceller
 - Renin



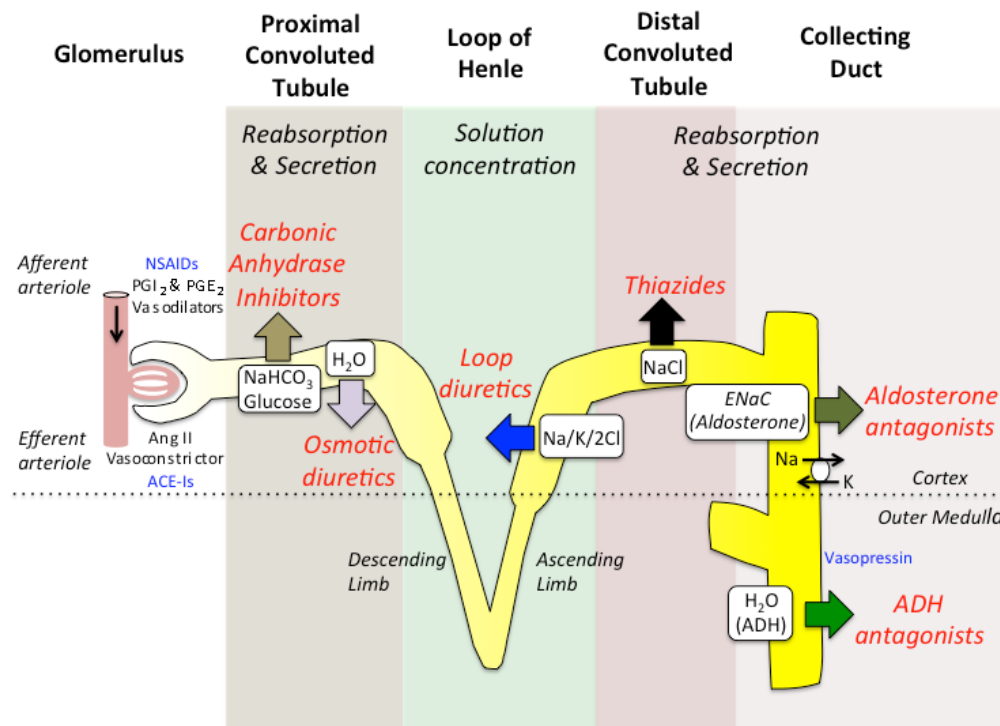
Diuretika

Loop-diuretika:

- exv. furosemid, numera vanligaste vattendrivande medicinen, hög potens
- Blockerar Na-2Cl-K co-transporten i TAL-celler

Tiazid-diuretika

- Hämmar resorption av natrium och kloridjoner i distala tubuli



http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/diuretic_pharm

Distala tubuli och samlingsrören

Urinen som kommer till distala tubuli är alltid hypoosmolär.

Samplingsrören reglerar final sammansättning; osmolaritet, Na, K, H, urea, m.m.

Kan max. reabs. 15% av GFR och Na

Två huvudcelltyper:

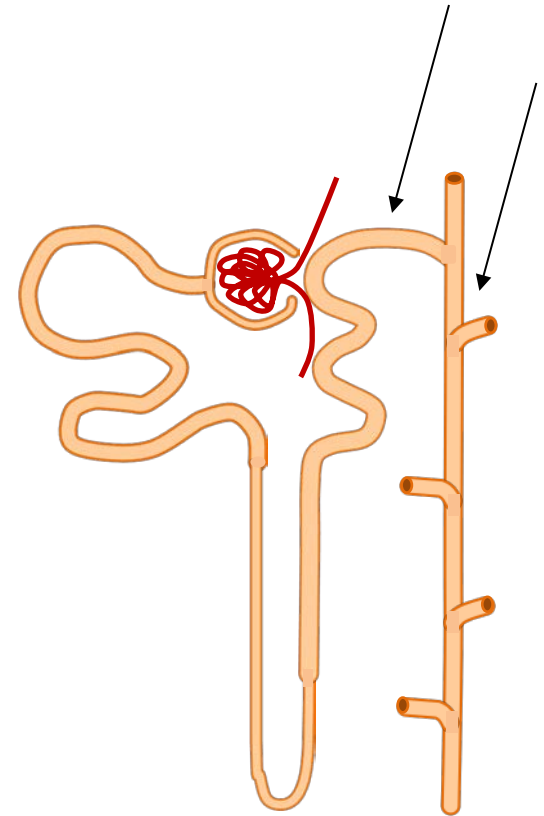
Principal celler

- Sekretion av K, samt reabs. av Na & vatten

Interkalerande celler

- Reglering av H^+ samt HCO_3^-

ADH och aldosteron påverkar urinens slutliga koncentration och salthalt



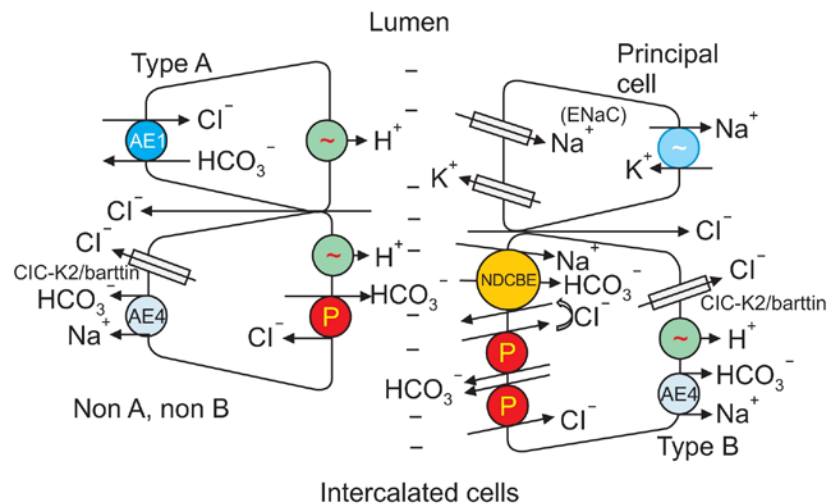
Interkalerade- och Principal-celler

Interkaleradeceller

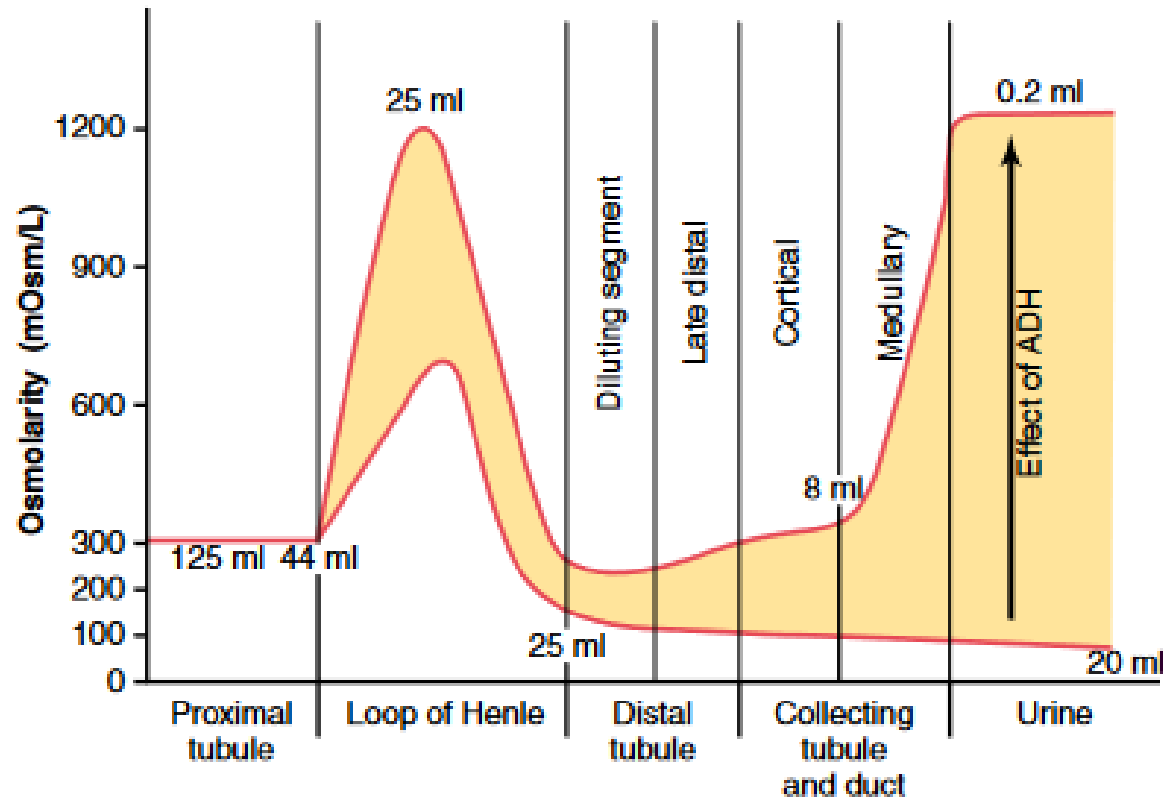
- α -interkalerade
 - Utsöndrar vätejoner
 - Resorberar bikarbonat
- β -interkalerade
 - Utsöndrar bikarbonat
 - Resorberar vätejoner
- Finna även de som är varken α eller β
- Kan även resorbera kalium vid behov

Principalceller

- Utsöndrar kalium, resorberar natrium
- Påverkas av aldosteron och ADH



Osmolaritet och flöden i nefron



Olika djurs förmåga att koncentrera urinen

Djur	Max mosm/L	Max U/P-osm
Bäver	520	2
Gris	1100	3
Människa	1400	4
Vit råtta	2900	9
Katt	3100	10
Kangaroo rat	5500	14
Hopping mus	9400	25

Sammanfattning

- 2/3 av filtrerat vatten och salt (2/3 av GFR) reabsorberas i proximala tubuli.
- Reabsorptionen drivs ffa av Na/K-ATPas (3Na/2K) som finns basolateralt.
- Henles slyngas nedåtgående del är >> permeabel för vatten än för NaCl. Riklig förekomst av aquaporiner.
- Henles slyngas uppåtgående del är helt impermeabel för vatten (inga AQP).
- TAL är impermeabel för H₂O samt för Na, Cl, och urea. Speciell Na-2Cl-K transportör finns.
- Urinen som kommer till distala tubuli är alltid hypoosmolär (ca 100 mOsm/kg H₂O).
- Samlingsrören reglerar final sammansättning av urinen, ADH styr mängden AQP här (mao vattenhalten i finalurinen).

