****

**فیزیولوژی غلظت ادرار: یک به روز رسانی**

**مقدمه**

کلیه پستانداران, اسمولالیته پلاسمای خون را تقریباً ثابت نگه می دارد و غلظت سدیم پلاسمای خون را با استفاده از مکانیسم هایی تقریباً ثابت نگه می دارد که به طور مستقل دفع آب و سدیم را تنظیم می کند. از آنجا که بسیاری از پستانداران دسترسی مداوم به آب ندارند، قابلیت تغییر دفع آب می تواند برای بقا ضروری باشد. از آنجا که سدیم و آنیونهای آن, ترکیبات اسمزی اصلی پلاسمای خون هستند و غلظت های پایدار الکترولیت نیز ضروری می باشند، دفع آب باید توسط مکانیسمهایی تنظیم شود که آن را از دفع سدیم جدا می کند. مکانیسم تغلیظ ادرار, نقش اساسی را در تنظیم دفع آب و سدیم ایفا می کند. هنگامی که مصرف آب برای رقیق نمودن پلاسمای خون به اندازه کافی بزرگ باشد، ادرار رقیق تر از پلاسمای خون تولید می شود. هنگامی که مصرف آب آنقدر کوچک است که پلاسمای خون تغلیظ می شود، ادرار غلیظ تر از پلاسمای خون تولید می شود. در هر دو مورد، میزان دفع املاح ادراری کل و سرعت دفع ادراری سدیم کوچک هستند و به طور معمول در محدوده باریک متغیر می باشند.

در تضاد با دفع املاح، اسمولالیته ادرار به طور گسترده ای در پاسخ به تغییرات در میزان مصرف آب متغیر است. پس از چند ساعت بدون مصرف آب، مانند خواب شبانه، اسمولالیته ادرار انسان ممکن است به∼1,200 mOsm/kg H2O ، در حدود 4 برابر اسمولالیته پلاسما (∼290 mOsm/kg H2O) افزایش یابد. در مقابل، اسمولالیته ادرار ممکن است به سرعت پس از مصرف مقدار زیادی از آب کاهش یابد، مانند آنچه معمولاً در صبحانه رخ می دهد، اسمولالیته ادرار انسان (و دیگر پستانداران) ممکن است تقریباً به 50 mOsm/kg H2O کاهش یابد. اکثر مطالعات فیزیولوژیک مربوط به ساز وکار تغلیظ ادرار در گونه ها (جوندگان، خرگوش) انجام شده است که می توانند به حداکثر اسمولیته های ادرار بالاتر از انسان برسند. به عنوان مثال، خرگوش ها می توانند تا ∼1,400 mOsm/kg H2O, موش های صحرایی تا ∼3,000 mOsm/kg H2O, موش ها و همسترها تا ∼4,000 mOsm/kg H2O ، و نوعی جانور جونده تا ∼7,600 mOsm/kg H2O (که در [1] بررسی شده است) تغلیظ شود.

همه کلیه های پستانداران یک گرادیان اسمزی را حفظ می کنند که از مرز کورتیو-مدولاری به نوک مدولا (نوک برآمدگی) افزایش می یابد. این گرادیان اسمزی حتی در ادرار پایدار می شود، اگر چه دامنه آن نسبت به آنتی دیورسیس کاهش می یابد [2؛ 3]. NaCl یکی از ترکیبات عمده گرادیان اسمزی در بخش مدولای بیرونی است، در حالی که NaCl و اوره, اجزای تشکیل دهنده اصلی در مدولا درونی هستند [2؛ 3]. این قشر, تقریباً همنوا با پلاسماست، در حالی که نوک مغزی (برآمدگی) نوک داخلی, هیپرتونیک به پلاسما است، و دارای اسمولالیته مشابه با ادرار در طول آنتی دیورسیس است [4]. سدیم و پتاسیم که با آنیونهای یک ظرفیتی همراه می شود و اوره, املاح عمده ادراری هستند؛ اوره به طور معمول املاح ادراری غالب در طول آنتی دیورسیس قوی است [2؛ 3].

مکانیسم های کنترل مستقل دفع آب و سدیم عمدتاً در مدولا کلیه گنجانده شده اند. بخش های نفرون مدولاری و موجی در روابط آناتومیک پیچیده اما خاص، از نظر پیکربندی سه بعدی و از نظر اینکه کدام بخش ها به کدام بخش ها متصل می شوند مرتب می شوند. تولید ادرار غلیظ شده شامل فعل و انفعالات پیچیده در میان بخش های نفرون مدولاری [5؛ 6] و عروق خونی می شود. در مدولای بیرونی، اندام های صعودی ضخیم از حلقه های Henle به طور فعال در NaCl دوباره جذب می شوند. این مورد برای دو نقش حیاتی به کار گرفته می شود: رقیق شدن مایع مجرایی؛ و فراهم نمودن NaCl برای افزایش اسمولالیته میان بافتی مدولاری، پارس رکتا، اندام نزولی، عروق و جمع آوری مجاری. هر دو بخش نفرون و مجراها در یک پیکربندی مخالف مرتب می شوند و در نتیجه تولید یک شیب اسمولالیته مدولاری در امتداد محور کورتیکو-مدولاری تسهیل می شود. در مدولا داخلی، اسمولالیته همچنان رو به افزایش می گذارد، اگر چه منبع اثر تغلیظ مورد بحث است. پذیرفته ترین مکانیسم, بازجذب غیر فعال NaCl باقی مانده، در اضافه ترشح، از اندام های نازک و صعودی حلقه های Henle [7؛ 8] می باشد.

مطالعات توبول تزریقی, پایه و اساس بسیاری از نظریه ها در مورد چگونگی تولید ادرار غلیظ تولید شده را ارائه نموده اند (که در [1] بررسی شده است). شبیه سازی بسیاری از پروتئین ها که واسطه نقل و انتقال اوره، سدیم و آب در بخش های نفرون هستند که برای غلظت ادراری و رقت مهم هستند, بینش های اضافی به مکانیزم تغلیظ ادرار (شکل 1) را فراهم نموده است. به طور کلی، پروتئین های نقل و انتقال اوره، سدیم، و آب به شدت خاص هستند و به نظر می رسد اساس مولکولی برای کشیدن حلال را از بین می برند؛ این به طور خاص نشان می دهد که ضرایب انعکاس باید 1 باشند [1]. برای بررسی دقیق این خصوصیات نقل و انتقال، خواننده به [1] ارجاع داده می شود.

**ویژگی های کلی مکانیسم تغلیظ**

**ضرب جریان مخالف**

ضرب جریان مخالف به فرایندی اشاره می کند که به واسطه آن یک تفاوت اسمولالیته کوچک، در هر سطح از مدولای بیرونی، بین جریان های سیال در اندام های صعودی و نزولی حلقه های Henle، در پیکربندی جریان مخالف برای ایجاد یک تفاوت اسمولالیته محوری بزرگ ضرب می شود. این تفاوت محوری غالباً به عنوان شیب اسمولالیته کورتیو-مدولاری ارجاع داده می شود، زیرا در امتداد محور کورتیکو-مدولاری توزیع می شود. شکل 2, اصل ضرب جریان مخالف را نشان می دهد. پانل های شکل, یک شماتیک از یک حلقه کوتاه Henle را نشان می دهد. کانال سمت چپ نشان دهنده اندام نزولی است در حالی که کانال سمت راست نشان دهنده اندام صعودی ضخیم است. مانع نفوذ ناپذیر- آب, دو کانال را جدا می کند. فلش های عمودی, جریان رو به پایین و کانال سمت چپ و جریان رو به بالای کانال سمت راست را نشان می دهد. فلش های افقی (با جهت-چپ), نقل و انتقال فعال املاح کانال را کانال راست به چپ نشان می دهد. اسمولالیته مایع موضوعی توسط شماره های درون کانال ها نشان داده می شود. پانل های پی در پی نشان دهنده دوره فرآیند ضرب است.

حلقه شماتیک با مایع ایزومولار در سراسر (پانل A از شکل 2) شروع می شود. در پانل B، املاح کافی توسط یک مکانیسم انتقال فعال برای ایجاد یک تفاوت اسمولالیته 20 mOsm/kg H2O بین جریان های صعودی و نزولی در هر سطح پمپاژ می شود. این تفاوت اسمولالیته کوچک، که در عرض جریان قرار دارد, "اثر تک" ارجاع داده می شود. مقادیر اسمولالیته بعد از همرفت مایع از نیمه راه املاح به سمت پایین کانال چپ و نیمه راه به سمت بالای کانال سمت راست در پنل C نشان داده شده است. در پانل D، یک تفاوت اسمولالیته 20 mOsm/kg H2O دوباره توسط مکانیزم انتقال فعال ایجاد شده است و مایع مجرایی نزدیک خمش حلقه به اسمولالیته بالاتر از پانل A رسیده است. یک اسمولالیته به تدریج بالاتر در خمش حلقه توسط تکرار های پی در پی این فرایند به دست می آید. یک تفاوت اسمولالیته بزرگ در امتداد جهت جریان تولید می شود, همانطور که در پانل E نشان داده شده است که در آن اسمولالیته در قوس حلقه تقریباً 300 mOsm/kg H2O بالاتر از اسمولالیته مایع ورودی به حلقه است. بنابراین، یک تفاوت 20 mOsm/kg H2O ، "اثر تک،" از نظر محوری در طول حلقه با فرآیند ضرب جریان مخالف ضرب شده است.

در حلقه های کوتاه Henle، فرآیند ضرب جریان مخالف شبیه به فرایند نشان داده شده در شکل 2 است. مایع لوله ای در حال ظهور از پایان توبول پروگزیمال و ورودی به مدولای بیرونی, هم نوا با پلاسما است (حدود 290 mOsm/kg H2O). این مایع لوله هنگام عبور از طریق توبول پروگزیمال مستقیم (پارس رکتا) و روی اندام نزولی نازک حلقه Henle تغلیظ می شود. اسمولالیتی مایع لوله ای به اسمولالیته خدود دو برابر پلاسمای خون در خم حلقه Henle می رسد. سپس این مایع هنگام جریان به سمت بالای اندام صعودی ضخیم مدولاری از حلقه Henle رقیق می شود، به طوری که مایع لوله ای در حال ظهور از این بخش نفرون هایپو-اسموتیک تا پلاسما است. اندام صعودی ضخیم تقریباً نفوذ ناپذیر به آب است و هیچ پروتئین آکواپورین در این بخش نفرون تشخیص داده نشده است (بررسی در [1]). اندام صعودی ضخیم نفوذپذیری کمی به NaCl دارد، اما با اشتیاق, NaCl را از لومن لوله ای به فضای میان بافتی مدولاری با یک مکانیسم نقل و انتقال فعال انتقال می دهد.

**تبادل جریان مخالف**

جریان خون به مدولا، نزولی و صعودی، در یک پیکربندی جریان-مخالف متصل شده توسط یک شبکه مویرگی مرتب می شود. شریان های مستقیم کلیه, تعادل اسمزی را از طریق ترکیبی از جذب آب و ترشح املاح به دست می آورند، زیرا آنها آزادانه به آب، اوره و سدیم نفوذپذیر هستند [9]. شریان های مستقیم نزولی کلیه, آب را آزاد می کنند و املاح را جذب می کنند و در عین حال که شریان های مستقیم صعودی کلیه آب را به دست می آورند و املاح را آزاد می کنند. تبادل آب و املاح بین شریان های مستقیم نزولی و صعودی کلیه و بافت میان بافتی اطراف "تبادل جریان مخالف" ارجاع داده می شود.

تبادل جریان مخالف باید بسیار کارآمد باشد تا یک ادرار غلیظ تولید شود زیرا مایع هیپوتونیک حمل شده به مدولا و مایع هیپرتونیک حمل شده دور از مدولا, هر یک تمایل به اتلاف کار ضرب جریان مخالف دارند. بنابراین، جریان شارش یافته از طریق شریان های مستقیم کلیه باید به نزدیکی تعادل اسمزی با بافت میان بافتی پیرامون در هر سطح مدولاری برسند و به منظور به حداقل رساندن کار هدر رفته, مایع ورودی به قشر از شریان های مستقیم صعودی کلیه باید به اسمولالیته نزدیک به اسمولیته پلاسمای خون برسد. شرایطی که باعث کاهش جریان خون مدولا می شوند، مانند کاهش حجم، بهبود توانایی تغلیظ ادرار و بهره وری تبادل جریان مخالف با میسر نمودن زمان بیشتری برای آزادسازی خون در شریان های مستقیم کلیه صعودی به املاح و دستیابی به تعادل اسمزی می باشند [9]. در مقابل، شرایطی که جریان خون مدولا را افزایش می دهند، مانند ادرار اسمزی، موجب کاهش توانایی در تغلیظ ادرار و اختلال در بهره وری تبادل جریان مخالف می شوند [9]. برای در نظر گرفتن مفصل تر تبادل جریان مخالف، خواننده به [10] ارجاع داده می شود.

**مکانیسم تغلیظ ادرار: تاریخچه و تئوری**

**بررسی اجمالی**

می توانیم تاریخچه مفهومی مکانیسم تغلیظ را به سه دوره تقسیم کنیم. دوره اول (1942-1971) توسط یک مطالعه انجام شده توسط Kuhn وRyffel [11] راه اندازی شد که پیشنهاد نمودند که تولید یک ادرار غلیظ به ضرب جریان مخالف یک "اثر تک" منجر می شود. Kuhn و Ryffel [11] یک دستگاه کاری ساخت که اصول ضرب جریان مخالف را به طور نمونه نشان می داد. این دوره اول شاهد توسعه بیشتر تئوری فرضیه ضرب جریان مخالف و تولید شواهد تجربی بود که از این فرضیه به عنوان توضیحی برای مکانیزم تغلیظ ادرار مدولای بیرونی [12] پشتیبانی می کند. [14 13] به طور خاص، نقل و انتقال فعال NaCl از اندام صعودی ضخیم حلقه های Henle به عنوان منبع اثر تک مدولاری بیرونی شناخته شد.

دوره دوم (1972-1992) با انتشار به طور همزمان دو مقاله اصلی، یکی توسط Kokko and Rector و دیگری توسط Stephenson آغاز شد, با این پیشنهاد که یک "مکانیسم منفعل", اثر تنها برای ضرب جریان مخالف را در مدولا درونی [7, 8] فراهم می کند. با توجه به فرضیه مکانیزم منفعل، یک جریان خالص از املاح از اندام های نازک صعودی از اوره Henle مطلوب فرامخاطی مطلوب و محتویات NaCl حاصل می شود؛ این گرادیان ها از جدایی اوره و NaCl نشای می شوند که توسط مکانیزم تغلیظ مدولاری بیرونی بوجود می آیند.

اگر چه مجموعه بزرگی از شواهد تجربی در ابتدا به نظر می رسید که از مکانیسم غیر فعال حمایت می نمود، سازاری یافته ها از چند مطالعه بعدی با این فرضیه دشوار است [15-17]. علاوه بر این، هنگامی که نفوذپذیری های فرامخاطی اندازه گیری شده در مدل های ریاضی گنجانده شدند، این مدل ها موفق به پیش بینی اثر تغلیظ مدولاری قابل توجه درونی نشدند [18-20]. اختلاف بین اثر تغلیظ مدولاری درونی بسیار موثر و نتایج سازگار منفی از مطالعات مدل سازی ریاضی در طول بیش از سه دهه همچنان استوار است. این اختلاف به تحریک تدوین چندین مدل بسیار پیچیده ریاضی (به ویژه، [21]) و تحقیقات در مورد خواص نقل و انتقال توبول های کلیوی از مدولا داخلی کمک کرده است، اما هیچ مطالعه مدل, این اختلاف را برای رضایت عمومی طراحان حل و فصل ننموده است.

آغاز دوره سوم اندیشه مفهومی در سال 1993 در نظر گرفته می شود, زیرا فرضیه های جدید برای مکانیزم مدولاری تغلیظ درونی توجه جدی را دریافت کردند. در سال 1993، یک نقش کلیدی برای حرکت پاپیلا توسط Knepper و همکارانش [22 16] ارائه شده است. در سال 1994، اصل ضرب جریان مخالف " هدایت شده به طور خارجی"، به عنوان مثال، توسط تولید خالص ذرات اسمزی فعال در درون شبکه توسط Jen and Stephenson [23] در نظر گرفته شد. در حدود همان زمان، اندازه گیری های تجربی در توبول های تزریقی از نوعی جانور جونده، که می تواند ادرار بسیار غلیظ را تولید کند، شواهدی را ارائه نمود که یک مکانیسم غیر فعال، که در اصل ارائه شده است، می تواند مکانیسم تغلیظ ادرار مدولاری داخلی [24] را توضیح دهد. مطالعات اخیر به دنبال توسعه بیشتر فرضیه های مربوط به تولید بالقوه ذرات اسمزی فعال به خصوص لاکتات [25؛ 26]، و حرکت حلقوی پاپیلای بودند [27]. در سال 2004، فرضیه های مربوط به مکانیسم غیر فعال با توجه به شواهد تجربی تجدید نظر شدند که عدم وجود پروتئین های نقل و انتقال اوره قابل توجه را در حلقه Henle که به عمق مدولا داخلی [28] می رسد نشان می دهد. به تازگی، Pannabecker و همکاران [5] پیشنهاد کردند که ترتیبات فضایی حلقه قسمت های فرعی Henle و شناسایی سیستم های مخالف متعدد در مدولا داخلی، همراه با مدل ریاضی اولیه آنها بیشترین همخوانی را با مکانیزم جدایی املاح و ترکیب املاح برای مکانیزم تغلیظ ادرار مدولاری داخلی دارند.

**مکانیسم تغلیظ ادرار در مدولای بیرونی**

اعتقاد بر این است که مکانیسم تغلیظ ادرار به شرح زیر در مدولای بیرونی کار می کند. NaCl به طور فعال از مایع لوله ای اندام های صعودی ضخیم حلقه های Henle به بافت میان بافتی اطراف آن توسط Na-K-2CL نقل و انتقال کننده-همزمان NKCC2 / BSC1در غشای پلاسمایی آپیکال و Na-K-ATPase در غشای پلاسمای بازولیترال نقل و انتقال می شود. این بازجذب فعال NaCl موجب افزایش اسمولالیته مایع میان بافتی می شود و بازجذب اسمزی آب از مایع لوله ای اندام های نزولی و مجراهای جمع آوری را ارتقا می دهد. به دلیل بازجذب مایع از اندام های نزولی حلقه های Henle، مایع ارائه شده به اندام های صعودی دارای غلظت بالایی از NaCl است که به نفع نقل و انتقال فرامخاطی NaCl از مایع اندام صعودی است. (همچنین ممکن است مقداری نفوذ NaCl به مایع اندام نزولی وجود داشته باشد.) بازجذب NaCl موجب رقیق شدن مایع لوله ای اندام صعودی ضخیممی شود، به طوری که در هر سطح مدولاری, اسمولالیته مایع کمتر از لوله و رگ های دیگر است، و به طوری که مایع تحویل داده شده به قشر نسبت به پلاسمای خون رقیق است. علاوه بر این مایع اندام صعودی که وارد قشر می شود که بیشتر توسط بازجذب فعال NaCl از قشر اندام صعودی ضخیم رقیق شده، به طوری که اسمولالیته آن کمتر از اسمولالیته پلاسمای خون است. در حضور واسوپرسین (هورمون ضد ادرار)، مجراهای جمع آوری قشری بسیار نفوذ پذیر به آب هستند و آب کافی برای بازگرداندن مایع به همنوایی با پلاسمای خون دوباره جذب می شود. این بازجذب آب قشری تا حد زیادی بار واقع در مکانیسم تغلیظ ادرار را توسط مایعی که از طریق کانالهای جمع آوری دوباره وارد مدولا می شود کاهش می دهد. در صورت عدم وجود وازوپرسین، سیستم مجرای جمع کننده کلی, دارای نفوذ پذیری محدود به آب است، و حتی اگر مقداری آب دوباره با توجه به گرادیان بسیار بزرگ فشار اسمزی جذب شود، مایعی که نسبت به پلاسما رقیق توسط کانال های جمع آوری به مرز مدولای بیرونی و درونی تحویل داده می شود.

این فرمول مفهومی مدرن مکانیسم تغلیظ ادرار مدولاری بیرونی (که بسیار شبیه به پیشنهاد Hargitay و Kuhn است, همانطور که توسط Kuhn و Ramel [29؛ 30] اصلاح شده است) توسط مطالعات مدل سازی ریاضی اخیر با استفاده از پارامتر های سازگار با توبول تزریقی و آزمایشات سوراخ های ریز پشتیبانی شده است (بررسی در [1]). به طور خاص، گرادیان های بیرونی مدولاری اسمزی پیش بینی شده توسط شبیه سازی ریاضی [31؛ 32] [34 33] سازگار با گرادیان های گزارش شده در آزمایشات برش بافت هستند که در آن اسمولالیته توسط یک ضریب 2-3 افزایش می یابد.

**فرضیه مکانیزم منفعل برای مدولا داخلی**

در تضاد با مدولای بیرونی، با نقل و انتقال NaCl فعال از اندام های صعودی ضخیم تولیدکننده اثر تک، آزمایشات توبول تزریقی جدا شده خرگوش در اندام های نازک و صعودی, هیچ نقل و انتقال فعال NaCl [35 13] را نشان نداد. در عوض، اندام های نازک صعودی دارای تراوایی های نسبتا بالا به سدیم و اوره بودش در حالی که غیر قابل نفوذ به آب [36] هم بود. در مقابل، اندام داخلی مدولاری نزولی نازک بسیار نفوذ پذیر به آب است، اما دارای تراوایی های اوره و سدیم کم است [37؛ 38]. علاوه بر این، مشخص شده است که اعمال اوره موجب افزایش غلظت ادرار حداکثر در موش و انسان محروم از پروتئین می شود [39]، و شواهد از برخی از گونه ها نشان داده است که با غلظت شبیه به غلظت NaCl [3] اوره تمایل به تجمع در مدولا درونی دارد. چندین مدل مکانیزم تغلیظ مدولاری داخلی منتشر شد که موفق به کسب پذیرش عمومی شدند (در [1] بررسی شده است).

در سال 1972، دو مقاله مستقل، یکی توسط Kokko و Rector و یکی توسط Stephenson (در همان موضوع Kidney International دیده می شود)، پیشنهاد نمودن که اثر تک در مدولا داخلی, از "مکانیزم منفعل" ناشی می شود [7؛ 8]. غلظت اوره جمع آوری مایع مجرا با جذب فعال NaCl از اندام صعودی ضخیم و جذب آب پس از آن از مجاری قشری و جمع آوری بیرونی مدولاری افزایش می یابد. در ترمینال IMCD بسیار نفوذ پذیر به اوره، اوره با گرادیان پایین غلظت خود به فضای میان بافتی مدولاری داخلی نفوذ می کند؛ اوره در مدولا درونی توسط تبادل جریان مخالف در شریان های مستقیم کلیه به دام می افتد. سیالات ورودی به اندام های نازک صعودی دارای غلظت بالای NaCl نسبت به اوره هستند و فرض می شود که اندام های نازک صعودی دارای نفوذپذیری NaCl بالا نسبت به اوره هستند. علاوه بر این، با توجه به تجمع داخلی بافت میان بافتی مدولاری اوره، غلظت NaCl در اندام های نازک صعودی بیش از غلظت NaCl در میان بافتی است و در نتیجه NaCl با گرادیان پایین غلظت خود به فضای میان بافتی پخش می شوند. اگر نفوذپذیری اوره اندام نازک صعودی به اندازه کافی پایین باشد، میزان جریان NaCl از اندام های نازک صعودی بیش از نرخ هجوم اوره خواهد بود که موجب رقت مایع اندام نازک صعودی و جریان نسبتا رقیق مایع اندازم نازک صعودی در هر سطح و در اندام صعودی ضخیم می شود. بنابراین، مایع رقیق از مدولا داخلی در صورت نیاز توسط موازنه جرم، حذف می شود و اسمولالیته بافت میان بافتی به تدریج در طول لوله مدولا داخلی افزایش می یابد. آب از اندام نزولی نازک توسط اسمولالیته بالا, کشیده خواهد شد و در نتیجه غلظت NaCl از جریان اندام نزولی که وارد اندام های نازک صعودی می شود بالا می رود. علاوه بر این، اسمولالیته بالا از شبکه میان بافتی مدولاری داخلی, آب را از IMCD نفوذ پذیر به آب می کشد و غلظت اوره را در مجرای جمع آوری مایع بالا می برد؛ تجمع NaCl در درون به حفظ یک گرادیان غلظت اوره فرامخاطی مطلوب برای بازجذب اوره از ترمینال IMCD تمایل دارد.

مسائل متعددی در ارتباط با بحث مناسب در مورد این مکانیزم منفعل وجود دارند. اولاً، این فرآیند باید به عنوان یک فرایند حالت پایدار مستمر تصور شود، حتی با اینکه در بالا در مد گام به گام توضیح داده شده است. دوم، گرچه مکانیسم "منفعل"است، به جداسازی اوره و NaCl که توسط بازجذب فعال NaCl با اندام صعودی ضخیم تثبیت می شود بستگی دارد. جریان های از هم جدا با غلظت بالا از NaCl (در حلقه های Henle) و اوره (در مجراهای جمع آوری) یک منبع انرژی بالقوه است که برای تاثیرگذاری بر نقل و انتقال خالص املاح اندام های نازک صعودی استفاده می شود. بنابراین، هیچ تخطی از قوانین ترمودینامیک وجود ندارد. سوماً، توضیحات بالا نسبتاً آزادانه از NaCl و اوره به عنوان املاح دارای جایگاه برابر صحبت می کند، اما NaCl تقریبا به طور کامل به یون Na و Cl جدا می شود، به طوری که هر مولکول NaCl تقریباً دارای دو برابر اثر اسمزی هر مولکول اوره است. توصیفات رسمی ریاضی باید این تمایز را نشان دهند. چهارم، فرضیه مکانیزم منفعل بسیار شبیه به مکانیزم تغلیظ ادرار مدولاری بیرونی است و به جذب املاح خالص از اندام های نازک صعودی برای رقیق نمودن مایع اندام نازک صعودی و افزایش اسمولالیته در شریان های مستقیم کلیه و کانالهای جمع آوری بستگی دارد. بنابراین، تولید مقدار کمی از ادرار به شدت غلیظ توسط یک مقدار بزرگتر از جریان کمی رقیق در اندام های نازک صعودی متعادل می شود. اگر چه گرادیان اسمولالیته در امتداد مدولا داخلی به تبادل جریان مخالف بستگی دارد، به خصوص بین شریان های مستقیم تبادل نزولی و صعودی کلیه، تعادل در جریان های مخالف ناقص است. از این رو اسمولالیته دست یافتنی ادرار توسط اثر اتلاف جریان های صعودی محدود می شود که به طور مختصر نسبت به جریان های نزولی غلیظ است.

فرضیه مکانیزم منفعل، که در بالا توضیح داده شد، دقیقاً از فرمول Kokko و Rector [7] پیروی می کند، که از ایده های کلیدی در یک مطالعه تجربی توسط Kokko [38] استفاده نمود. Kokko و Rector [7] برای این ایده که بازجذب اوره IMCD به گرادیان اسمولالیته مدولاری داخلی کمک می کند از Niesel و Rosenbleck [40] تقدیر نمودند. Kokko و Rector یک مدل مفهومی از فرضیه مکانیزم منفعل را ارائه نمودند، و با وجود اینکه این مورد با مجموعه ای قابل قبول از شارهای املاح، غلظت ها، و نرخ های جریان سیال که سازگار با الزامات موازنه جرم هستند همراه شد، نشان نمی دهد که حلقه اندازه گیری شده تراوایی های Henle با این فرضیه سازگار هستند و ارائه آنها شامل یک راه حل ریاضی نبود. فرمول Stephenson از فرضیه مکانیزم منفعل [8] این فرض هسته مرکزی بسیار موثررا معرفی نمود و شامل راه حل ریاضی می شود، اما حاوی مصالحه ریاضی ویژگی های نقل و انتقال لوله ای با این فرضیه نمی شوند.

در سال های اخیر، شبیه سازی ریاضی مکانیزم تغلیظ ادرار به طور فزاینده ای در ارائه معماری مدولاری [18؛ 21؛ 41-43] و نقل و انتقال لوله ای [44-46] جامع و پیچیده شده است. این تکامل, یک نتیجه از کامپیوترهای سریع و افزایش ظرفیت محاسباتی، افزایش دانش تجربی، و شکست پایدار شبیه سازی های نشاندهنده گرادیان غلظت قابل توجه مدولاری درونی است.

مطالعات انجام شده توسط Pannabecker، Dantzler، و همکاران، که با استفاده از برچسب گذاری ایمونوهیستوشیمی و بازسازی به کمک کامپیوتر انجام شد، جزئیات جدیدی را در مورد معماری عملکردی مدولا داخلی موش نشان داده است (بررسی های اخیر را ببینید [5]). به طور خاص، یافته های آنها نشان می دهد که اندام نازک نزولی (DTLها) از حلقه های Henle دوار در چند میلی متر اول IM دارای آکواپورین-1 (AQP-1) قابل توجهی می شود، در حالی که DTLهای حلقه های دوار زیر چند میلیمتر اول دارای سه زیربخش کاربردی قابل تشخیص هستند: 40٪ بالاتر از این DTLها, بیانگر AQP-1 هستن، در حالی که 60 درصد پایین تر اینگونه نیست؛ علاوه بر این، 165 میکرون تقریبی نهایی بیانگر CLC-K1 است، زیرا اندام های نازک صعودی به هم پیوسته را نشان می دهد (شکل 4).

Layton و همکاران [28] به تازگی دو فرضیه تقریباً مرتبط با مکانیزم منفعل را پیشنهاد داده اند؛ این فرضیه توسط مفاهیم از مطالعات اخیر در موش ها توسط Pannabecker و همکاران [47؛ 48] گرفته شد. یک فرضیه به طور مستقیم مبتنی بر اصول مکانیسم غیر فعال است: فرض شد که اندام های نازک از حلقه های Henle دارای تراوایی های اوره پایین هستند زیرا برچسب های قابل توجه برای پروتئین های نقل و انتقال اوره در حلقه های رسیده به عمق در مدولا داخلی [28] پیدا شد. یک فرضیه خلاقانه تر دوم، یک حلقه بسیار بالای اوره از تراوایی های اوره Henle را فرض نمود، اما نفوذپذیری NaCl و نفوذ آب صفر در اندام نزولی نازک رسیده به عمق مدولا داخلی را محدود نمود. بنابراین در عمیق ترین بخش از مدولا درونی، غلظت اوره مایع لوله ای در حلقه های Henle تقریباً با غلظت اوره میان بافتی محلی متعادل می شود؛ اسمولالیته مایع اندام نزولی نازک توسط ترشح اوره افزایش می یابد؛ و باز جذب قابل توجه NaCl در بخش پیش خمش و اندام اولیه نازک صعودی رخ می دهد. نقش حلقه کاهش دهنده جمعیت Henle در هر دو فرضیه تاکید شده است که موجب تسهیل بازجذب NaCl توزیع شده فضایی در امتداد مدولا درونی، از بخش های پیش خمش و اندام های نازک صعودی اولیه می شود. یکی از جنبه های متمایز هر دو فرضیه, تاکید بر بازجذب NaCl از IMCDs به عنوان یک فرایند نقل و انتقال فعال مهم است که NaCl را از اوره مایع لوله ای جدا می کند و به طور غیر مستقیم بازجذب آب و اوره را از مجاری جمع آوری هدایت می کند. شبیه سازی های رایانه ای برای هر دو فرضیه جریان ادرار، غلظت ها، و اسمولیته های سازگار با ادرار از موش ها را پیش بینی کرد. فرضیه اول دارای وابستگی حیاتی به حلقه پایین تراوایی های اوره Henle است و تحت این انتقاد قرار دارد که نقل و انتقال اوره ممکن است به جای فرامخاطی بودن, فراسلولی باشند: این فرضیه به آزمایشات قطعی تر برای تعیین خواص نقل و انتقال اوره در موش صحرایی بستگی دارد. فرضیه دوم می تواند به درک مکانیزم تغلیظ ادرار نوعی جانور جونده کوچک کمک نماید که در آن تراوایی های اوره حلقه بالا اندازه گیری شده است [24].

**جایگزین های مکانیسم منفعل**

جایگزین ها برای فرضیه مکانیزم منفعل اصلی در سه دسته قرار می گیرند. اول، بسیاری از مطالعات شبیه سازی تلاش کرده اند تا نشان دهند که یک نمایش بهتر از آناتومی مدولاری و یا نقل و انتقال فرامخاطی برای بهره برداری موثر از مکانیسم های غیر فعال مورد نیاز است. دوم، تعدادی از مکانیسم های حالت پایدار شامل یک اثر واحد تولید شده در هر دو مجرای جمع آوری و یا اندام نزولی نازک پیشنهاد شده است. سوم، چند فرضیه ارائه شده است که به انقباضات شامل دیوار لگن، و تاثیر آنها بر پاپیلا بستگی دارد. بحث مفصل از گزینه های حالت پایدار شامل کانالهای جمع آوری و یا اندام نزولی نازک را می توان در [1] یافت.

Schmidt-Nielsen یک فرضیه را پیشنهاد نمود که وابسته به انقباضات شامل دیوار لگن است: چرخه انقباض-آرامش, فشارهای منفی را در شبکه درون بافتی ایجاد می کند که برای نقل و انتقال آب، در بیشتر از املاح، از سیستم مجرای جمع کننده [49] ایجاد می کند. بر اساس این فرضیه، موج فشرده سازی, فشار هیدرواستاتیک را در مجرای جمع آوری لومن افزایش می دهد و موجب ارتقای یک شار آب در سلول های مجرای جمع آوری می شود. جریان آب از طریق کانال های آب آکواپورین توسط فشار بدون شار املاح متناسب ناشی می شود. بنابراین، مایع باقی مانده در مجرا نسبت به محتویات جمع آوری سلولهای بافت میان بافتی و اطراف آن تغلیظ می شود. پس از عبور موج کرم وار، مجاری جمع آوری دچار فروپاشی می شوند. پاپیلای، که به طور گذرا توسط موج تنگ و طولانی می شوند، محدود می شود و فشار هیدرواستاتیک منفی در درون بافت الاستیک توسعه می یابد که غنی از گلیکان گلی کوزامین و اسید هیالورونیک است. آب از سلول های مجرای جمع کننده (از طریق آکواپورین ها) توسط فشار منفی خارج می شود و وارد شریان های مستقیم کلیه می شود که در طول فاز استراحت و آرامش دوباره باز می شود و ماده دوباره جذب شده را به سمت قشر حمل می کند. به نظر می رسد این فرضیه هیچ نقشی برای حلقه های طولانی Henle و یا نقش ویژه ای در تولید ادرار غلیظ [39] ندارد و گرادیان بالای NaCl تولید شده در پاپیلا را توضیح نمی دهد [3؛ 50].

Knepper و همکارانش [27] اخیراً فرض کردند که اسید هیالورونیک که به وفور در بافت میان بافتی مدولاری درونی موش یافت می شود، می تواند به عنوان یک مبدل مکانیکی-اسموتیک عمل نماید- یعنی ویژگی های ویسکو الاستیک ذاتی اسید هیالورونیک را می توان برای تبدیل مکانیکی کار پاپیلاری به کار اسمزی مورد استفاده قرار داد که می تواند برای تغلیظ ادرار مورد استفاده قرار گیرد. آنها سه مکانیزم تغلیظ متمایز ناشی از حرکات حرکت حلقوی را پیشنهاد نمودند. (1) فعالیت سدیم میان بافتی در فاز انقباض از طریق تثبیت کاتیونها با جفت خود با بار منفی ثابت در اسید هیالورونیک کاهش می یابد. این به غلظت NaCl کاهش یافته در مایع منجر می شود که می تواند از میان بافتی بیان شود، و اینکه سیال نسبتاً رقیق وارد شریان های مستقیم صعودی کلیه می شود. آب در فاز آرامش از اندام های نزولی نازک (2) به عنوان یک نتیجه از کاهش فشار میان بافتی ([16؛ 22] قبلا توسط Knepper و همکارانش پیشنهاد شده) و (3) به عنوان یک نتیجه از نیروهای الاستیک اعمال شده توسط گسترش ماتریس میان بافتی الاستیک ناشی از اسید هیالورونیک جذب می شود. اگر آب دوباره بسیار جذب شود، بدون املاح متناسب، آنگاه مایع لوله ای اندام نزولی نسبت به به جریان های دیگر غلیظ می شود.

این فرضیه ها که بر انقباضات کرم وار بستگی دارد شامل چرخه های پیچیده، بسیار هماهنگ، با ترکیب حیاتی فشار، سرعت جریان، تراوایی، تطبیقات، و فرکانس حرکت حلقوی می شوند. علاوه بر این، به نظر می رسد تعیین کفایت این فرضیه ها نیاز به یک دانش جامع از خواص فیزیکی مغز داخلی کلیوی و نمایش انرژی ورودی از انقباضات، به علاوه هر منابع انرژی مهار شده باید به اندازه کافی برای کار اسمزی در نظر گرفته شوند. بنابراین ارزیابی این فرضیه، چه با استفاده از مدل های ریاضی و یا آزمایش، یک چالش فنی دلهره آور را پیش رو قرار می دهد.

**نقش مجرای جمع کننده**

**نقل و انتقال آب**

مجرای جمع آوری، تحت تاثیر وازوپرسین، بخش نفرون است که با تنظیم بازجذب آب، مسئول کنترل دفع آب است. ضرب جریان مخالف در حلقه های Henle گرادیان کورتیکو-مدولاری اسمزی لازم برای جذب مجدد آب را تولید می کند و تبادل جریان مخالف در شریان های مستقیم کلیه, اثر اتلاف جریان عروقی را به حداقل می رساند. با این حال، دفع آب به جزء ساختاری دیگر، سیستم مجرای جمع کننده، نیاز دارد که در قشر شروع می شود و در نوک پاپیلاری پایان می رسد. در صورت عدم وجود وازوپرسین، تمام بخش های مجرای جمع کننده تقریبا نفوذ ناپذیر به آب هستند، به جز برای ترمینال IMCD ، که دارای یک نفوذ آب در حد متوسط ​​و حتی در صورت عدم وجود وازوپرسین [51؛ 52] است. دفع ادرار رقیق نیاز به این ندارد که آب زیادی جذب شود و املاح بسیاری در امتداد مجرای جمع کننده ترشح یابند, زیرا مایعی که اندام صعودی ضخیم را ترک می کند و وارد مجرای جمع کننده قشر می شود, نسبت به پلاسما رقیق است.

در حضور واسوپرسین, مجرای جمع کننده کلی به شدت نفوذ پذیر به آب می شود. این مورد به شرح زیر رخ می دهد. هنگامی که اسمولالیته پلاسمای خون بالا است، به عنوان مثال، توسط محرومیت از آب، پذیرنده های اسموی هیپوتالاموس، که می تواند به معنی افزایش 2 mOsm/kg H2O باشد، موجب تحریک ترشح وازوپرسین از غده هیپوفیز خلفی می شود. واسوپرسین به گیرنده های-V2 در غشای پلاسمایی بازولترال سلول های اصلی مجرای جمع آوری و سلول های IMCD متصل می شود. این اتصال موجب تحریک سیکلاز آدنیلی برای تولید cAMP می شود که به نوبه خود پروتئین کیناز A، فسفات آکواپورین 2 (AQP2) در سرین های 256، 261، 264، و 269 درج های کانال های آب AQP2 به غشای پلاسمایی آپیکال را فعال می کند و جذب آب را در سراسر مجرای جمع آوری افزایش می دهد (بررسی شده در [53-56] و [57]). مکانیسم اصلی که توسط آن وازوپرسین به طور حاد بازجذب آب را تنظیم می نماید, با ترافیک منظم AQP2 بین وزیکول های زیر آپیکال و غشای پلاسمایی آپیکال می باشد (بررسی شده در [57]). این "فرضیه شاتل غشاء" که در اصل توسط Wade و همکارانش [58] پیشرفت داده شد، پیشنهاد می کند که کانال های آب در کیسه ها ذخیره شوند و به صورت اکزوتیک به غشای پلاسمایی آپیکال در پاسخ به وازوپرسین وارد شوند. پس از شبیه سازی AQP2، فرضیه شاتل تجربی در مدولای داخلی موش تایید شد (در [57] بررسی شده است). مطالعات بعدی, نقش پروتئین های هدف قرار دادن کیسه ها (سیستم SNAP / SNARE)، چند مسیر انتقال سیگنال که در تنظیم ترافیک AQP2 (درج و بازیابی AQP2) درگیر هستند، و نقش اسکلت سلولی را روشن کرده اند (در [57] بررسی شده است).

در حضور وازوپرسین، آب در کانالهای جمع آوری در یک نرخ به اندازه کافی بالا برای جمع آوری مایع مجرای لوله ای در نزدیکی تعادل اسمزی با شبکه میان بافتی مدولاری هیپراسموتیک جذب می شود؛ آب دوباره جذب شده از طریق شریان های مستقیم کلیه صعودی به گردش خون سیستمیک بازگشت پیدا می کند. مقدار زیادی از آب از مجراهای جمع آوری در قشر و مدولای بیرونی بازجذب میشود. اگر چه مدولای درونی دارای یک اسمولالیته بالاتر از مدولای بیرونی است، نقش آن در بازجذب آب مهم است تنها زمانی که حداکثر حفاظت از آب مورد نیاز است. IMCD در طول دیورز از آنتی دیورسیس، با توجه به تفاوت های بزرگ اسمولالیته ادرار در طول فرامخاطی [59] مجدداً آب را بیشتر جذب می کند.

**نقل و انتقال اوره**

اوره نقش ویژه ای در مکانیسم تغلیظ ادرار ایفا می کند. اهمیت اوره از سال 1934 توسط Gamble و همکارانش با توصیف "صرفه جویی در آب در عملکرد کلیه منتسب به اوره " توصیف می شود [39]. بسیاری از مطالعات نشان می دهند که حداکثر توانایی تغلیظ ادرار در پستانداران محروم از پروتئین و یا دچار سوء تغذیه کاهش می یابد و تزریق اوره موجب بازیابی قدرت تغلیظ ادرار می شود (در [1] بررسی شده است). به تازگی، یک موش بیمار UT-A1 / UT-A3 [17]، یک موش بیمار UT-A2 [60]، و یک موش بیمار UT-B [61-63] برای داشتن تغلیظ ادرار نقص نشان داده شدند. بنابراین، یک اثر به دست آمده از اوره یا ناقل های اوره باید نقشی را در هر راه حلی برای این پرسش پیدا کند که چگونه مدولای داخلی موجب تغلیظ ادرار می شود.

IMCD اولیه دارای نفوذ پذیری اوره کم است که از وازوپرسین [51؛ 52] تحت تاثیر قرار نمی گیرد. در مقابل، IMCD ترمینال دارای نفوذپذیری اوره پایه بالاتر از بخش های دیگر از مجرای جمع کننده است. هم وازوپرسین یا نوای هایپبر می توانند نفوذپذیری اوره را با ضریب 4-6 افزایش دهند و با هم می توانند نفوذپذیری اوره را با ضریب 10 افزایش دهند (در [1] بررسی شده است). در دهه 1980، سه گروه نشان دادند که وازوپرسین می تواند نفوذپذیری منفعل اوره در IMCDs جدا شده موش صحرایی را افزایش دهد [52؛ 64؛ 65]. در سال 1987، یک فرایند نقل و انتقال آسان اوره و یا حامل واسطه خاص برای اولین بار در IMCDs ترمینال موش و خرگوش [52] ارائه شد. مطالعات فیزیولوژیک بعدی, ویژگی های عملکردی برای ناقل اوره وازوپرسین-تنظیم شده را شناسایی نمودند (در [1] بررسی شده است). تا به امروز، دو ژن ناقل اوره در پستانداران کلون شده اند: ژن UT-A (Scl14A2) ایزوفرم های cDNA پروتئین 6 و 9 را کدگذاری می کند؛ ژن UT-B (Scl14A1), 2 ایزوفرم پروتئین [66] را کدگذاری می کند که در [1] بررسی شده است.

UT-A1 در غشای پلاسمایی آپیکال IMCD [67-69] بیان می شود. نقل و انتقال اوره توسط UT-A1 توسط وازوپرسین تحریک می شود و در آن زمان به طور پایدار در سلول های UT-A1-MDCK [70] بیان می شود و توسط cAMP زمانی که در تخمک Xenopus [71-75] بیان می شود. UT-A3 نیز در IMCD بیان می شود و در مطالعات مختلف هر دو غشاء پلاسما بازولترال و اپیکال [76-78] شناسایی شده است. نقل و انتقال اوره توسط UT-A3 توسط مکمل های cAMP تحریک می شود زمانی که در سلول های MDCK، سلول های کلیه جنینی انسان (HEK) 293، و یا Xenopusoocytes در 4 مطالعات بیان شوند [73؛ 79-81] اما نه در یک پنجم [82]. UT-A2، اولین ناقل اوره که باید شبیه سازی شود [83]، در اندام نزولی نازک بیان می شود [68؛ 69؛ 84]. نقل و انتقال اوره توسط UT-A2 به مکمل های cAMP تحریک نمی شود, زمانی که در هر دو تخمک Xenopus و یا سلول های HEK-293 بیان می شود (در [1] بررسی شده است).

همچنین UT-B, آنتی ژن گروه خونی Kidd (در انسان) است و در ابتدا از یک خط سلول اریتروئید انسان [85] و پس از آن از جوندگان کلون شد (در [1] بررسی شده است). پروتئین UT-B و نقل و انتقال اوره phloretin-inhibitable در حال حاضر در شریان های نزولی مستقیم کلیه (در [1] بررسی شده است) حاضر می باشند. مطالعات متعدد اخیر بررسی کرده اند که آیا UT-B, فقط اوره را نقل و انتقال می نماید، و یا هر دوی آب و اوره [61؛ 86؛ 87]. سلول های قرمز خون از موش بیمار UT-B / AQP1 نشان می دهد که UT-B می تواند به عنوان یک کانال آب عمل کند. با این حال، مقدار آب منتقل شده در شرایط فیزیولوژیک از طریق UT-B (در مقایسه با AQP1) کوچک است و احتمالا از نظر فیزیولوژیکی برای مکانیزم تغلیظ ادرار [62] قابل توجه نیست.

**تنظیم سریع نقل و انتقال تسهیل شده اوره در IMCD**

IMCD موش تزریقی, روش اصلی برای بررسی تنظیم سریع نقل و انتقال اوره است. در حالی که این روش داده های کاربردی فیزیولوژیکی مربوطه را فراهم می کند، نمی توان تعیین کرد که کدام ایزوفرم ناقل اوره مسئول برای یک اثر کاربردی خاص در IMCDs ترمینال موش است, زیرا هر دوی UT-A1 و A3 UT-در این بخش نفرون بیان می شوند. مطالعات اخیر نشان می دهد که وازوپرسین هر دوی فسفوریلاسیون و تجمع غشای پلاسمایی آپیکال هر دوی UT-A1 و A3 UT را در تعلیقات تازه جدا شده از IMCDs موش صحرایی افزایش می دهد [78؛ 88]. فسفوریلات های واسوپرسین UT-A1 در سرین های 486 و 499 [89]. جهش هر دوی باقی مانده های سرین موجب حذف تحریک وازوپرسین تجمع غشای پلاسمایی آپیکال UT-A1 و نقل و انتقال اوره می شود [89]. این محل در UT-A3 که توسط وازوپرسین, فسفوریله می شود مشخص نشده است، به جز اینکه هیچ یک از دو محل اجماع PKA درگیر نشوند [80]. UT-A1 از طریق اسناپین در IMCD موش به دستگاه های SNARE ارتباط دارد و این تعامل می تواند از نظر عملکردی برای نقل و انتقال اوره [75] مهم باشد.

با افزایش اسمولالیته، یا با اضافه کردن NaCl یا مانیتول، به مقادیر فیزیولوژیکی بالا که در طول آنتی دیورسیس رخ می دهد به شدت موجب افزایش نفوذپذیری اوره در IMCDs ترمینال موش، حتی در صورت عدم وجود وازوپرسین [90-92] می شود که نشان می دهد اسمولیته بسیار بالا, یک فعال کننده مستقل از نقل و انتقال اوره است. افزایش اسمولالیته با حضور وازوپرسین دارای یک اثر تحریکی افزودنی روی نفوذ پذیری اوره [90-93] است. نفوذپذیری اوره با تحریک اسمولیته بسیار بالا توسط طهر اوره و فلورتین [91] مهار می شود. مطالعات سینتیک نشان می دهند که اسمولیته بسیار بالا، مثل وازوپرسین، موجب افزایش نفوذپذیری اوره با افزایش Vmax می شود [91]. با این حال، اسمولیته بسیار بالا از طریق افزایش در فعال شدن PKC و کلسیم داخل سلولی [94؛ 95] موجب تحریک نفوذپذیری اوره می شود, در حالی که وازوپرسین موجب تحریک نفوذپذیری اوره از طریق افزایش سیکلاز آدنیلیل می شود. [96]. اسمولالیته بسیار بالا مثل وازوپرسین، موجب افزایش فسفوریلاسیون و تجمع غشای پلاسمایی از UT-A1 و A3 UT- [78؛ 88؛ 97؛ 98] می شود.

**تنظیم طولانی مدت ناقل های اوره**

**واسوپرسین**

تجویز وازوپرسین به موش های Brattleboro (که فاقد وازوپرسین هستند و مبتلا به دیابت بی مزه اصلی می باشند) به مدت 5 روز, فراوانی پروتئین UT-A1 را در مدولای درونی کاهش می دهد [99؛ 100]. با این حال، 12 روز پس از تجویز وازوپرسین UT-A1 فراوانی پروتئین [100] را افزایش می دهد. این افزایش تاخیریافته در فراوانی پروتئین UT-A1 مطابق با دوره زمانی برای افزایش محتوای اوره مدولاری داخلی پس از تجویز وازوپرسین در موش Brattleboro [101] است. سرکوب سطوح وازوپرسین درون زا تا دو هفته از دیورز آب در موش های سالم, فراوانی پروتئین UT-A1 را کاهش می دهد [100]. تجزیه و تحلیل پروموتور I UT-A می تواند این دوره زمانی را توضیح دهد زیرا 1.3 KB که شبیه سازی شده است شامل یک عنصر پاسخ cAMP (CRE) نمی شود و cAMP موجب افزایش فعالیت پروموتر [102؛ 103] نمی شود. با این حال، عنصر تقویت کننده نیروی ارتجاعی (TonE) موجود در پروموتر I و اسمولالیته بسیار بالا موجب افزایش فعالیت پروموتر می شود [102؛ 103]. بنابراین، وازوپرسین ممکن است در ابتدا به طور مستقیم موجب افزایش رونویسی ناقل همزمان Na-K-2CL , NKCC2 / BSC1 در اندام صعودی ضخیم [105 104] شود؛ افزایش بازجذب NaCl موجب افزایش اسمولالیته داخلی مدولا می شود که پس از آن رونویسی UT-A1را افزایش خواهد داد.

**بسته شدن ژنتیک ناقل های اوره**

انسان های مبتلا به افت ژنتیکی UT-B (آنتی ژن Kidd) قادر به تغلیظ ادرار خود بالاتر از 800 mOsm/kg H2O, ، حتی پس از محرومیت از آب در طول شب و تجویز وازوپرسین اگزوژن نمی باشند [106]. موش های بدون UT-B نیز به طور خفیف توانایی تغلیظ ادرار را که توسط بارگذاری اوره بهبود یافته است کاهش می دهند [61؛ 107]. فراوانی های UT-A1 و A3 UT در موش UT-B بدون تغییر باقی می مانند، اما فراوانی پروتئین UT-A2 افزایش می یابد [63]. تنظیم بالای UT-A2 تا حدی موجب جبران افت بازیافت اوره از طریق UT-B می شود و در نتیجه به فنوتیپ خفیف مشاهده شده در انسان های فاقد آنتی ژن UT-B / Kidd و در موش UT-B کمک می کنند. پیش بینی شده است که عدم وجود UT-B نیز (توسط مطالعات مدل سازی ریاضی) به کاهش بهره وری به دام انداختن املاح کوچک در مدولای کلیه و در نتیجه کاهش توانایی تغلیظ ادرار و بهره وری تبادل جریان مخالف منجر می شود [108-110]. بنابراین، بیان پروتئین UT-B در شریان های مستقیم کلیه نزولی و / یا سلول های قرمز خون برای تولید ادرار حداکثر غلیظ لازم است (در [1] بررسی شده است).

موش های UT-A1 / UT-A3, توانایی تغلیظ ادرار و محتوای درونی اوره میان بافتی مدولاری را کاهش می دهد و فاقد نقل و انتقال اوره تحریک شده-وازوپرسین و یا فلورتین-قابل ممانعت در IMCDs آنهاست [17]. با این حال، هنگامی که این موش ها با یک رژیم غذایی کم پروتئین تغذیه می شوند، آنها قادر به تغلیظ ادرار خود تقریباً به اندازه موش نوع وحشی [17] هستند که از فرضیه نقل و انتقال اوره IMCD پشتیبانی می کند که از طریق جلوگیری از اوره ناشی از دیورز اسموتیک منجر به قدرت تغلیظ ادرار می شود [111]. محتوای اوره بافت مدولاری داخلی به طور قابل توجهی پس از محدودیت آب کاهش یافت، اما هیچ تفاوت قابل اندازه گیری در مقدار NaCl بین موش UT-A1 / UT-A3 و موش نوع وحشی [17] وجود نداشت. در حالی که این یافته دوم در ابتدا به صورت ناسازگار با پیش بینی های مکانیزم منفعل [112؛ 113] تفسیر شد، تجزیه و تحلیل اخیر مدل سازی ریاضی این داده ها نتیجه می گیرد که نتایج یافت شده در موش های UT-A1 / UT-A3 دقیقاً آن چیزی بود که برای مکانیزم منفعل پیش بینی می شود [5].

**بازیافت اوره**

مدولای داخلی شامل چند مسیر بازیافت اوره می شود که به غلظت بالای میان بافتی اوره کمک می کند [111؛ 114؛ 115]. مسیر عمده بازیافت اوره, بازجذب از IMCD ترمینال است که به واسطه UT-A1 و UT-A3، و ترشح به اندام نزولی نازک واسطه و به ویژه، اندام نازک صعودی صورت می گیرد (شکل 3، خط 1). در مدولای درونی، مجراهای جمع آوری و اندام های نازک صعودی تقریباً به هم پیوسته هستند [47؛ 48؛ 116؛ 117]. اوره که به اندام های نازک صعودی ترشح می شود, از طریق چند بخش نفرون دارای تراوایی های اوره بسیار پایین حمل می شود, تا زمانی به IMCD ترمینال نفوذ پذیر به اوره برسد.

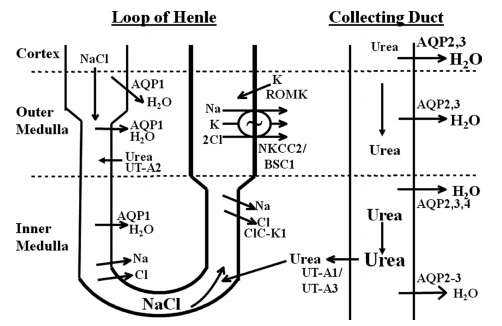
دو مسیر بازیافت اوره دیگر (شکل 3، خطوط 2 و 3) در مدولا [115] وجود دارند. یکی شامل بازجذب اوره از IMCDs ترمینال از طریق شریان های مستقیم کلیه صعودی و ترشح به اندام نزولی نازک از نفرون لوپ کوتاه [118]، با میانجیگری UT-A2 [84]، و یا به شریان های مستقیم نزولی کلیه، با میانجیگری UT-B می شود. دیگری شامل بازجذب اوره از قشر اندام صعودی ضخیم و ترشح به لوله مستقیم پروگزیمال [115] می شود. تمام سه مسیر بازیافت اوره, زیان اوره را از مدولای داخلی که در آن افزایش اسمولالیته میان بافتی [115] مورد نیاز است محدود می کند.

علاوه بر نقش اوره در مکانیسم تغلیظ ادرار، اوره, منبع اصلی برای دفع ضایعات نیتروژنی و مقدار زیادی از اوره که باید روزانه دفع شوند. توانایی کلیه برای تغلیظ اوره, نیاز به ترشح آب را به سادگی به دفع ضایعات نیتروژنی کاهش می دهد. غلظت اوره میان بافتی بالا نیز در خدمت اوره تعادل اسموتیک در جمع آوری لومن مجرا قرار می گیرد. اگر اوره میان بافتی برای جبران اثر اسمزی اوره مجرایی به مقصد دفع شدن در دسترس نباشد [17. 111], غلظت NaCl میان بافتی باید بسیار بالاتر باشد.

**خلاصه**

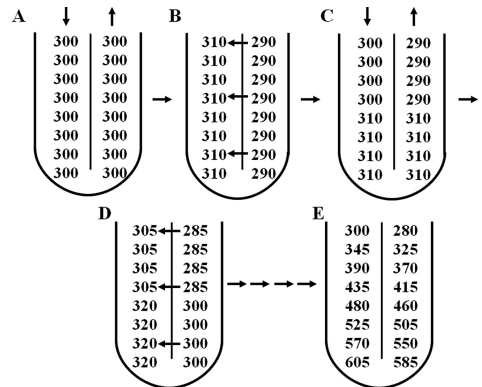
مدولای کلیه ادرار غلیظ را از طریق تولید یک گرادیان اسمزی گسترش یافته از مرز کورتیکو-مدولاری به نوک مدولاری داخلی تولید می کند. این گرادیان در مدولای خارجی توسط ضرب جریان مخالف تفاوت فرامخاطی نسبتاً کوچک در فشار اسمزی تولید می شود. این تفاوت کوچک، به نام یک اثر واحد، ناشی از بازجذب فعال NaCl از اندام صعودی ضخیم است که موجب رقیق شدن اندام جریان صعودی نسبت به جریان در رگ ها و سایر لوله ها می شود. در مدولای درونی، گرادیان نیز ممکن است با ضرب جریان مخالف از یک اثر واحد تولید شود، اما اثر تک به طور قطع مشخص نشده است. اگرچه این مکانیسم غیر فعال، پیشنهاد شده توسط Kokko و Rector [7] و Stephenson [8] در سال 1972، گسترده ترین فرضیه پذیرفته شده برای اثر تک مدولاری داخلی باقی مانده است، بسیاری از شواهد از مطالعات لوله ها و ریزسوراخ های تزریقی, بی نتیجه یا متغیر با مکانیسم غیر فعال بوده است. زمانی که پارامترهای نقل و انتقال فرامخاطی اندازه گیری شده در شبیه سازی ریاضی استفاده می شود, علاوه بر این، مکانیسم غیر فعال شده پشتیبانی نمی شود.

با این وجود، پیشرفت های مهم اخیر در درک ما از اجزای کلیدی مکانیزم تغلیظ ادرار وجود داشته است. به طور خاص، شناسایی و تعیین محل پروتئین نقل و انتقال کلیدی برای آب، اوره و سدیم، روشنسازی نقش و مقررات اسمولیت های حفاظتی-اسمو، وضوح بهتر روابط آناتومیکی در مدولا، و بهبود در مدل سازی ریاضی مکانیسم تغلیظ ادرار صورت گرفته است. ادامه تحقیق تجربی از نقل و انتقال فرامخاطی و تنظیم آن، در حیوانات نرمال و در موش های بیمار، و ترکیب اطلاعات منجر به شبیه سازی ریاضی، می توانند به طور کامل به روشن نمودن مکانیزم تغلیظ ادرار مدولاری داخلی کمک نمایند.



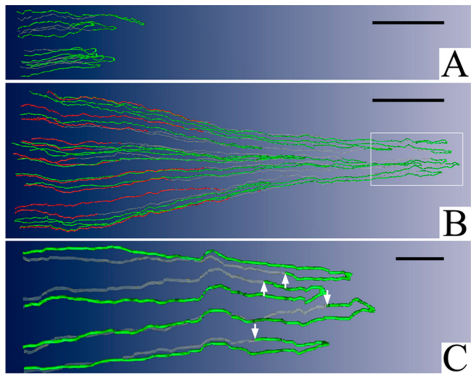
شکل 1

هویت های مولکولی و مکان سدیم، اوره و پروتئین های نقل و انتقال آب برای غلظت ادرار در مدولای درونی در فرضیه مکانیزم منفعل [7؛ 8]. مناطق عمده کلیه در سمت چپ نشان داده شده اند. NaCl به طور فعال در سراسر اندام صعودی ضخیم غشاء پلاسما آپیکال آن Na-K-2CL ناقل-همزمان (NKCC2 / BSC1) و غشای بازولترال سدیم / K-ATPase بازجذب می شود (نمایش داده نشده است). پتاسیم از طریق یک کانال غشای پلاسمایی آپیکال، ROMK بازیافت می شود. آب در بخش اندام نزولی کانال های آب AQP1 در هر دو غشاء پلاسما آپیکال و بازولترال بازجذب میشود. آب در غشاء رأسی از مجرای جمع کننده شده توسط کانال های آب AQP2 در حضور وازوپرسین بازجذب میشود. آب در غشاء پلاسمای بازولترال توسط کانال های آب AQP3 در مدولاری قشر و مجراهای جمع آوری بیرونی و توسط هر دوی کانال های آب AQP3 و AQP4 در مدولاری مجرای جمع آوری داخلی (IMCD) بازجذب میشود. اوره به داخل لومن مجرای جمع آوری (توسط بازجذب آب) می رسد تا زمانی IMCD ترمینال که در آن توسط نقل و انتقال اوره UT-A1 و A3 UT-جذب صورت می گیرد, غلیظ شده باشد. با توجه به فرضیه مکانیزم منفعل (متن را ببینید)، مایعی که وارد اندام های نازک صعودی از اندام نزولی نازک به هم پیوسته می شود دارای NaCl بالاتر و غلظت اوره کمتر از بافت میان بافتی مدولاری داخلی است که منجر به بازجذب NaCl منفعل و رقت مایع در اندام های نازک صعودی می شود. اختصارات: AQP، آکواپورین. UT، نقل و انتقال اوره.



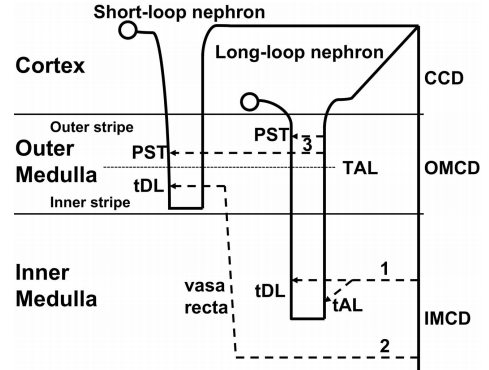
شکل 2

ضرب جریان مخالف از یک اثر تک در یک نمودار حلقه Henle در مدولای بیرونی. پنل A: این فرآیند با مایع ایزومولار در سراسر هر دو اندام آغاز می شود. پنل B: انتقال املاح فعال یک گرادیان عرضی 20 mOsm/kg H2O (اثر تک) را در سراسر مرز جداکننده اندام برقرار می کند. پنل C: مایع در نیمه راه به سمت پایین اندام نزولی و بالای اندام صعودی جریان پیدا می کند. پنل D: نقل و انتقال فعال مجدداً گرادیان عرضی را برقرار می کند. توجه داشته باشید که مایع مجرای نزدیک خم حلقه به یک اسمولالیته بالاتر از مایع حلقه خم در پنل B می رسد. پنل E: زمانی که فرآیندها در C و D تکرار می شوند، خمش حلقه به یک اسمولالیته به تدریج بالاتر می رسد به طوری که گرادیان اسمزی محوری نهایی به مراتب بیش از گرادیان تولید شده عرضی 20 mOsm/kg H2O در هر سطح می شود.



شکل 3

مسیرهای بازیافت اوره در مدولا. نمودار, نفرون لوپ طولانی (سمت راست) و یک نفرون کوتاه لوپ (سمت چپ) را نشان می دهد. خطوط نقطه چین با برچسب 1، 2، و 3, مسیر بازیافت اوره را نشان می دهد. اختصارات: PST، توبول پروگزیمال راست؛ TDL، اندام نزولی نازک حلقه Henle. TAL، اندام های نازک صعودی حلقه Henle. TAL، اندام صعودی ضخیم حلقه Henle. و IMCD، مجرای جمع آوری مدولاری داخلی.



شکل 4

بازسازی حلقه های Henle از مدولای داخلی موش (IM). رنگ قرمز، نشانگر بیان آکواپورین-1 (AQP1)؛ سبز، CLC-K1؛ خاکستری، هر دوی AQP1 و CLC-K1 غیر قابل کشف هستند. A: حلقه هایی که در اولین میلیمتر فراتر از مدولای بیرونی می چرخند. اندام های نازک نزولی (DTLS) فاقد AQP1 قابل تشخیص هستند. CLC-K1 در طول بخش ها و اندام نازک صعودی (ATLs) بیان می شود. B: حلقه هایی به نوبه خود فراتر از اولین میلی متر IM می چرخند. DTLها, AQP-1 را در امتداد اولیه ~40٪ بیان می کنند؛ CLC-K1 در امتداد بخش های پیش خمش و ATLs بیان می شود. C: بزرگنمایی مناطق نزدیک خم کادر در B. بیان CLC-K1، به طور متوسط، قبل از خم حلقه (فلش) ~165 میکرومتر آغاز می شود. میله های مقیاس: 500 میکرومتر (A و B) 100میکرومتر (C). شکل تکثیر شده از مرجع [26] و با اجازه از انجمن فیزیولوژیک آمریکا استفاده شده است

