

# 신장에서 나트륨 운반체의 생리 및 병태생리학적 역할

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 근 호

## 서 론

신장은 요세관의 염분 이동을 통해 체내 염분 평형을 조절함으로써 정상적인 체액량과 혈압을 유지한다. 요세관의 각 부위에서 발생하는 염분의 전반적인 이동은 이제까지 청소율기법, 미세천자법, 미세관류법 등 전통적인 신장생리 연구방법을 통해 알려졌다. 정상적으로 사구체에서 여과된 염분은 요세관을 거치는 동안 근위세관에서 60%, 헨리고리관 비후상행각에서 30%, 원위곡세관에서 7%, 집합관에서 2-3% 정도 재흡수된다<sup>1)</sup>. 이러한 염분의 이동은 여러 가지 체내의 자극에 의해 요세관 각 부위에서 조절됨으로써 체내 항상성 유지에 기여하는 생리학적 역할이 있으며, 이 조절 기능은 요세관 내강으로부터 재흡수되는 나트륨의 이동에 의해서 이루어진다.

1981년 Garg 등<sup>2)</sup>은 토끼의 요세관 미세관류법을 이용하여, 헨리고리관 박하행각과 박상행각을 제외한 모든 요세관 부위에서 나트륨의 능동적 이동이 발생하고 이는 요세관 세포의 기저외측막에 위치한 Na-K-ATPase 활성과 밀접한 관계가 있음을 보고하였

다. 한편, 요세관 내강쪽 세포막에서 나트륨 이동을 매개하는 운반체들의 존재와 역할이 전통적인 신장생리 연구방법을 통해 제시되어 오다가 최근 들어 도입된 분자생물학적 연구기법의 도움으로 각 요세관의 세포와 분자 수준에서 규명되고 있다. 근위세관의 Na-H exchanger type 3(NHE3), Na-phosphate cotransporter(NaPi), Na-sulfate cotransporter(Na-Si), Na-dependent glucose transporter(SGLT) 등, 헨리고리관 비후상행각의 Na-K-2Cl cotransporter(NKCC2, BSC-1)와 NHE3, 원위곡세관의 Na-Cl cotransporter(NCC, TSC), 집합관의 epithelial Na channel(ENaC) 등이 그 예이다(Fig. 1). 이러한 나트륨 운반체들은 식이 섭취의 변화와 여러 호르몬 자극에 의해 조절됨으로써 체내 나트륨 평형을 유지시키는 생리학적 역할을 수행한다.

또한, 신장에서 나트륨 운반체들의 구조와 기능이 규명되면서 이제까지 단순히 증후군으로 분류하고 임상적 소견만으로 진단하던 여러 전해질 장애들에 대한 병태생리학적 이해가 깊어지고 있다. 즉, Bartter 증후군, Gitelman 증후군, Liddle 증후군 등에 있어서 병인론을 분자유전학적 수준에서 설명하고 분자생

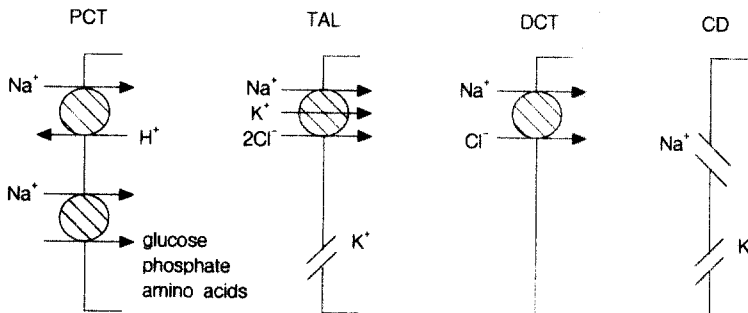


Fig. 1. Major mechanism of transcellular sodium transport in the different nephron segments. PCT, proximal convoluted tubule; TAL, thick ascending limb of loop of Henle; DCT, distal convoluted tubule; CD, collecting duct.

물학적 기법으로 확진할 수 있게 되었다. 이러한 통로병증(channelopathy)들은 하나의 나트륨 운반체 결합에 수반하는 여러 이차적인 임상 소견들을 제시해 주는 좋은 본보기가 되므로 각 나트륨 운반체의 생리학적 이해를 증진시키는데 매우 중요하다.

### 1. 근위세관 type 3 Na/H exchanger(NHE3)

근위세관에서 재흡수되는 나트륨의 대부분은 내강 쪽 세포막에 위치한 NHE3가 매개한다. NHE3는 나트륨 한 분자를 흡수하는 동시에 수소이온 한 분자를 분비함으로써 중탄산염을 재흡수하게 된다. 따라서 NHE3는 체내 나트륨 평형 뿐 아니라 산-염기 평형에도 기여하는 산-염기 운반체라고 할 수 있다.

1992년 Orłowski 등<sup>3)</sup>에 의해 쥐에서 NHE3가 처음 클로닝되어 그 염기 및 아미노산 서열이 알려졌고, 사람의 경우에 아미노산 서열이 쥐와 89%의 상동성을 보인다<sup>4)</sup>. NHE3에 대한 특이항체 제조가 가능해짐에 따라, 면역세포화학법을 이용하여 NHE3 단백질의 신장내 분포가 알려졌다<sup>5-7)</sup>. 즉, NHE3는 근위세관과 헨리고리관 비후상행각의 내강쪽 세포막에 주로 분포하고 헨리고리관 박하행각에서도 발견된다. 특히 근위세관 세포에서는 세포질 소포내에도 존재하므로 이곳으로부터 NHE3가 내강쪽 세포막으로 이동하는 trafficking이 운반체 활성 조절의 중요한 수단일지 모른다. 이의 분자 기전으로서 protein kinase A 및 C가 매개하는 단백질 인산화의 역할이 제시된 바 있다<sup>8)</sup>.

근위세관에서 염분 재흡수를 조절하는 호르몬으로서 안지오텐신 II, 카테콜라민, 도파민, 부갑상선호르몬이 알려져 있다. 안지오텐신 II는 알도스테론 분비를 자극하고 신장 간질의 정수압을 감소시킴으로써 간접적으로 나트륨 재흡수를 증가시키는 효과 외에 직접 근위 세관에 작용하여 나트륨 재흡수를 자극하는 효과가 있다. 이러한 직접 효과는 아마도 NHE3의 활성이 증가하여 이루어질 것으로 생각되지만<sup>9)</sup>, NHE3 단백질 수준에서 그 기전이 규명된 바는 아직 없다. 신장 교감신경 및 혈중 노르에피네프린에 의한 카테콜라민 역시 나트륨 재흡수를 증가시키는 기전은 레닌 분비 자극과 신장 간질의 정수압 감소에 의한 간접 효과 외에 근위세관 등 여러 요세관에 직접 작용하는 효과로 설명한다. 근위세관 세포에서 이루어지는 카테콜라민의 작용은 알파 1-아드레날린성 수용체를 통한 Na-K-ATPase 활성 증가<sup>10)</sup>와 알파 2-아

드레날린성 수용체를 통한 NHE3 활성 증가<sup>11)</sup>에 의한다. 도파민과 부갑상선호르몬은 근위세관에서 염분 재흡수를 억제하는 효과가 알려졌는데, 아마도 NHE3, Na-K-ATPase, 또는 Na-phosphate cotransporter 활성을 저해시켜 작용할 것이다<sup>12)</sup>.

체내 나트륨 평형 장애로 발생하는 여러 부종 질환에 있어서 신장의 나트륨 운반체가 관여하는 역할을 생각해 볼 수 있다. 그러나 울혈성 심부전, 간경변 및 신중후군에서 요세관 어느 부위의 어떤 나트륨 운반체가 나트륨 저류를 유발하는 데 결정적인 역할을 하는지 아직 알려진 바 없다. 최근 Fernandez-Llama 등<sup>13)</sup>은 총담관 결찰 간경변 모델에서 신장의 NHE3 단백질 발현이 크게 감소함을 보고하였다. 따라서 부종 질환에서 나트륨 운반체의 역할은 일차적 기전과 보상 반응에 따라 다양하고 복잡할 것이라 생각된다. 한편, 만성 신부전에서는 사구체 여과율이 감소하지만 나트륨분회배설율이 증가함으로써 나트륨 평형을 유지할 수 있다. Kwon 등<sup>14)</sup>은 5/6 신절제 쥐 모델을 이용하여 반정량적 immunoblot을 시행한 결과 NHE3, NaPi-2, Na-K-ATPase 단백질의 발현이 대조군에 비해 각각 48%, 13%, 30%로 감소함을 보고하고, 이를 단일 네프론 사구체 여과율 증가에 따른 사구체세관 평형(glomerulotubular balance)의 기전으로 해석하였다.

또한, 산-염기 운반체로서 NHE3의 역할이 중요하다. 근위세관에서 분비되는 수소이온의 약 70%는 NHE3에 의해 이루어지고 이에 따라 중탄산염이 재흡수되는 근위 요산성화 기전이 발휘된다. 대사성 산증의 보상 반응으로 NHE3 활성이 증가하는 것은 근위세관 채자면(brush border)의 NHE3 단백질 발현의 증가와 관련 있다<sup>15)</sup>. 그러나 NHE3 mRNA 발현에는 변화가 없으므로<sup>16)</sup>, 전사후 조절(post-transcriptional regulation)이 관여할 것으로 생각된다. 한편, 근위 요산성화 장애가 원인인 근위 신세관산증에서 NHE3가 발병기전에 작용할 가능성이 있지만 이에 대한 증거는 아직 없다.

### 2. 헨리고리관 비후상행각 Na-K-2Cl cotransporter(NKCC2, BSC-1)

사구체에서 여과된 나트륨의 25-40%는 헨리고리관에서 재흡수된다. 헨리고리관에서 수분과 염분은 각각 하행각과 상행각에서 흡수됨으로써 요 농축 및 희석을 이룬다. 비후상행각에서 재흡수되는 염분의 대부분은 내강쪽 세포막에 위치한 Na-K-2Cl cotran-

sporter에 의해 능동적으로 이동한다. 이러한 반류증폭(countercurrent multiplication) 효과는 신장 수질의 간질부를 고장화시킴으로써 집합관에서 이루어지는 수분 재흡수를 도모하게 된다.

Na-K-2Cl cotransporter는 양이온인 나트륨 및 칼륨과 음이온인 염소를 동시에 결합시켜 이동하는 운반체로서 신장뿐 아니라 대장, 기도, 타액선 등에서 염분의 재흡수와 분비에 관여한다. 고리관 이뇨제인 bumetanide와 furosemide는 Na-K-2Cl cotransporter의 염소 결합 부위와 반응하여 그 작용을 저해하므로 bumetanide-sensitive cotransporter(BSC)라고도 불리운다. 신장의 Na-K-2Cl cotransporter는 1994년 Gamba 등<sup>17)</sup>이 클로닝하여 그 염기 서열이 알려졌고, 외수질 집합관의 알파-사이세포 기저의 측막에 주로 분포하여 암모늄 배설에 작용할 것으로 생각되는 NKCC1(BSC-2)<sup>18)</sup>과 헨리고리관 비후상행각 내강쪽 세포막에 분포하여 반류증폭 기전에 작용하는 NKCC2(BSC-1)<sup>19)</sup>의 두 가지 아형이 있다.

포유류 신장의 체외 미세관류법 연구에 따르면, 헨리고리관 비후상행각은 바소프레신에 노출된 지수분내에 염분의 능동적 이동을 증가시킨다<sup>20)</sup>. 한편, 바소프레신 분비가 결핍된 Brattleboro rat에서 장기간 바소프레신을 주입하면 비후상행각에서 염소 재흡수가 증가한다<sup>21)</sup>. 이러한 효과는 장기간의 바소프레신 자극에 반응하여 요 농축능을 향진시키는 비후상행각의 적응기전에 의한 결과이다. 바소프레신의 단기 작용은 비후상행각 내강쪽 세포막의 Na-K-2Cl cotransporter를 직접 자극하여 염분 재흡수를 증가시키는 것으로 보고된 바 있으나<sup>22)</sup>, 그 분자 기전에 대해서는 자세히 알려지지 않았다<sup>23)</sup>. 한편, 바소프레신의 장기 자극은 비후상행각 Na-K-2Cl cotransporter 단백질의 발현을 증가시켜 염분 재흡수를 촉진한다<sup>24)</sup>.

암모늄 이온은 칼륨 이온과 경쟁적으로 Na-K-2Cl cotransporter에 결합하므로 산-염기 운반체로서도 역할 한다. 대사성 산증에서는 신 수질에 축적되는 암모니아가 증가하는데<sup>25)</sup>, 이는 Na-NH<sub>4</sub>-2Cl cotransporter의 반류증폭 효과로 설명할 수 있다. 그러나 이때 비후상행각 Na-K-2Cl cotransporter 단백질 발현에는 변화가 없어서<sup>26)</sup> trafficking이나 post-translational modification 등 다른 기전이 작용할 것으로 생각한다.

1962년 Bartter 등<sup>27)</sup>에 의해 처음 기술된 Bartter

증후군은 심한 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 특징으로 한다. 고전적 Bartter 증후군은 영아 혹은 유아에서 발병하고 양수과다, 조산, 성장 지연 등을 합병한다. 대개 산발적으로 발생하지만, 상염색체 열성 혹은 우성으로 유전한다. 요중 칼슘 배설이 정상 혹은 증가하고, 약 20%에서 저마그네슘혈증이 발견된다. 체액 결핍에 의한 보상반응으로 혈중 레닌, 알도스테론 및 안지오텐신 II가 크게 증가하고, 요중 프로스타글란딘 E<sub>2</sub> 배설이 높다. 일부 환자는 심한 세관간질성 신염에 의해 신부전으로 진행된다.

Bartter 증후군의 병태생리는 고리관 이뇨제의 투여 효과와 매우 유사하므로, 헨리고리관 비후상행각에서 염분 재흡수의 장애가 그 발병 기전일 것으로 오래 전부터 믿어 왔다. 사람에서도 신장의 여러 운반체들의 cDNA가 클로닝됨에 따라, Bartter 증후군은 헨리고리관 비후상행각에서 염분 재흡수를 매개하는 중요한 운반체인 내강쪽 세포막의 NKCC2(BSC-1)<sup>28)</sup>, ROMK<sup>29)</sup> 혹은 기저외측막의 CIC-Kb<sup>30)</sup> 유전자 돌연변이가 그 원인인 것으로 밝혀졌다. 비후상행각에서 재흡수되지 못한 염분은 집합관에 도달하여 칼륨과 수소 이온 분비를 촉진시켜 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증을 초래할 것이다.

헨리고리관 비후상행각에서 칼슘과 마그네슘은 내강-양전위에 의해 세포 사이로 재흡수된다. 이곳에서 염분 재흡수가 저해되면 전압차가 감소하여 칼슘 및 마그네슘 재흡수가 감소하므로 고칼슘뇨와 고마그네슘뇨가 발생할 것이다. 또한 원위곡세관에 도달하는 염분이 증가하여 이곳에서 염분 재흡수가 증가하면 칼슘 재흡수가 감소하므로, 고칼슘뇨는 더욱 조장될 것이다. 고칼슘뇨는 어린 나이에 발병한 Bartter 증후군일수록 뚜렷하여 신석회증을 초래할 수 있다. 한편 고마그네슘뇨에 의한 저마그네슘혈증은 Bartter 증후군 환자의 20%에서만 관찰되는데 그 이유는 불분명하다. 정상적으로 원위곡세관은 사구체에서 여과된 마그네슘의 약 5%만을 재흡수하지만, 일부 Bartter 증후군에서는 그 재흡수가 증가하여 혈중 마그네슘이 낮지 않을 것으로 추측한다.

Bartter 증후군의 분자학적 발병 원인이 규명되었지만 근본적인 치료책은 아직 없다. 저칼륨성 대사성 알칼리증을 교정하기 위하여 칼륨 보충이 치료의 근간이고, spironolactone, amiloride, triamterene과 같은 칼륨-보존 이뇨제를 추가할 수 있다. 체액결핍이 있다면 염분 보충도 필요하다. indomethacin과

같은 cyclo-oxygenase inhibitor를 투여하면 프로스타글린 E2 생성을 저해하여 발열, 구토, 설사 등 증상을 완화시키고 염분 및 수분 소실을 경감시키는 부분적 효과가 있다. 요중 칼륨 소실과 프로스타글린 E2 생성 증가의 자극 요소인 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 차단하고자 captopril과 같은 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하여 효과를 기대할 수 있다. 그러나 체액결핍에 의해 다소 낮은 혈압이 안지오텐신 II에 의해 겨우 유지되고 있는 상태에서 안지오텐신 전환효소 억제제는 저혈압을 유발할 우려가 있다.

### 3. 원위극세관 Na-Cl cotransporter (NCC, TSC)

사구체에서 여과된 염분의 6-8%는 원위극세관에서 내강쪽 세포막의 Na-Cl cotransporter와 기저외측막의 Na-K-ATPase를 통해 재흡수된다. Na-Cl cotransporter는 1993년 winter flounder의 방광으로부터 처음 클로닝되었고<sup>31)</sup>, 포유류에서는 신피질의 원위극세관에 국한되어 분포하며<sup>32)</sup>, thiazide 이뇨제에 의해 민감하게 저해되는 특성이 있으므로 thiazide-sensitive cotransporter(TSC)라고도 불리운다.

염분 평형을 조절하는 중요한 염류코르티코이드인 알도스테론은 이제까지 주로 집합관에 작용하는 것으로 알려져 왔으나, 원위극세관 또한 알도스테론에 반응하여 염분 재흡수를 조절하는 중요한 생리학적 기능을 수행한다. 원위극세관에는 염류코르티코이드 수용체가 분포하고<sup>33)</sup>, 알도스테론 자극에 의해 Na-Cl cotransporter 단백질 발현이 유도된다<sup>34)</sup>.

사람의 Na-Cl cotransporter 유전자는 염색체 16q13에 위치하고<sup>35)</sup>, 이 유전자의 돌연변이에 의해 Gitelman 증후군이 발생한다<sup>36)</sup>. Gitelman 증후군은 Bartter 증후군과 유사하게 상염색체 열성으로 유전하면서 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증으로 발현하지만, 저칼륨혈증이 심하지 않고 청소년이나 성인에서 발병하며, 저마그네슘혈증이 뚜렷하고 요중 칼슘 배설이 낮고 프로스타글린딘 배설이 정상인 점이 Bartter 증후군과 다른 특징이다(Table 1). 또한 발병기전과 관련하여, 이뇨제 투여에 의한 요중 나트륨배설 증가 효과가 chlorothiazide에 의해서는 별로 없지만 furosemide에 의해서는 뚜렷하며, 원위분획염소재흡수율(distal fractional chloride reabsorption)이 Bartter 증후군에서 크게 감소하는데 비하여 Gitelman 증후군에서는 약간 저하될 뿐이다<sup>37)</sup>.

Gitelman 증후군에서 발생하는 저칼슘뇨와 저마그

Table 1. Distinctions between Bartter's and Gitelman's Syndromes

	Bartter's syndromes	Gitelman's syndromes
Localization of defect	TAL	DCT
Age of presentation	prenatal, infancy, early childhood	late childhood adult
Biochemical differences	Serum Mg → or ↓ Urine Ca ↑ or →	Serum Mg ↓ Urine Ca ↓
Molecular differences	NKCC2, ROMK, CIC-Kb	NCC(TSC)
Concentrating capacity	↓↓	→ or sl. ↓
GFR	→ or ↓	→

네슘혈증의 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 저칼슘뇨는 thiazide 이뇨제를 투여하여 원위극세관 세포에서 발생하는 나트륨과 칼슘 이동의 변화로 설명할 수 있다. 생쥐 원위극세관 세포배양 실험모델에 의하면<sup>38)</sup>, 내강쪽 세포막의 나트륨 이동이 차단되더라도 세포내 염소는 기저외측막의 염소 통로를 통해 계속 빠져나가므로 세포내 염소 농도가 저하된다. 이 결과로 세포막은 과분극되어 내강쪽 세포막의 칼슘 통로를 통한 칼슘 재흡수가 증가한다. 한편, 저마그네슘혈증에 대해서는 아마도 원위극세관에서 나트륨 이동이 차단되면 이차적으로 내강쪽 세포막의 Na/Mg exchanger에 영향을 미쳐<sup>39)</sup> 마그네슘 재흡수가 감소할 가능성으로 설명한다.

원위극세관 Na-Cl cotransporter의 유전자 돌연변이가 Gitelman 증후군의 원인으로 밝혀짐에 따라, 확진을 위해 유전자형검사(genotyping)와 같은 분자학적 진단방법을 이용할 수 있게 되었다. 예를 들어, 말초혈액 단핵세포로부터 Na-Cl cotransporter mRNA에 대한 분석을 시행할 수 있다<sup>40)</sup>. 따라서, 이제까지 임상 진단에만 의존할 수 밖에 없었던 형편에서 보고된 성인 Bartter 증후군 환자들에 대한 재검토가 필요할 것이다. 또한 경미한 증상과 양호한 예후를 감안할 때, 확진되지 못한 Gitelman 증후군 환자의 실제 빈도가 높을지 모른다. 칼륨이 풍부한 음료와 음식을 공급하는 것만으로도 혈중 칼륨 농도를 정상에 가깝게 유지시킬 수 있다.

### 4. 집합관 Epithelial Na channel(ENaC)

사구체 여과액중 집합관에서 차지하는 염분 재흡수

양은 2-3%에 불과하지만, 실제 요중에 배설되는 염분이 사구체 여과의 1% 미만임을 생각할 때 집합관에서 마지막으로 염분 재흡수를 섬세하게 조정하는 것이 염분 평형 유지에 중요하다. 집합관에서 나트륨의 이동은 내강쪽 세포막의 epithelial Na channel (ENaC)과 기저외측막의 Na-K-ATPase에 의한다. ENaC은 이곳에서 나트륨 재흡수의 속도를 결정짓고 amiloride에 의해 저해되는 특징이 있다. 알도스테론은 집합관의 ENaC과 Na-K-ATPase를 자극하여 염분 재흡수를 증가시킨다.

ENaC은 1993년 Canessa 등<sup>41)</sup>에 의하여 쥐의 원위 대장으로부터 클로닝되었고, 아마도  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 세 아단위가  $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ 의 tetramer를 이룰 것으로 생각한다. 이제까지 ENaC은 대표적인 알도스테론-유도 단백질(aldosterone-induced protein)로 생각되어 왔으나, 각 아단위에 대한 특이 항체를 이용한 연구 결과는 단백 수준에서 ENaC 활성화의 기전이 단순하지 않음을 시사한다. 즉, 쥐에게 저염분 식이 공급 또는 직접 알도스테론을 주입하면  $\alpha$  아단위만 선택적으로 발현이 증가하고  $\gamma$  아단위는 85kD으로부터 70kD으로 분자량이 이동하면서 면역세포화학검사상 ENaC 복합체가 내강쪽 세포막으로 재분포하는 것이 관찰되었다<sup>42)</sup>. 그러나, 알도스테론에 의한 ENaC  $\alpha$  아단위의 발현 증가가 mRNA 혹은 단백 수준에서 그 생성이 조절되는 것인지는 확실하지 않다.  $\gamma$  아단위가 알도스테론 자극에 의해 분자량이 줄어든 것은 아마도  $\gamma$  아단위 분자가 활성화된 어떤 단백질 분해효소에 의해 분할된 결과로서, ENaC의 활성화 또는 ENaC의 내강쪽 세포막으로 이동과 관련 있을 것이다.

Liddle 증후군은 드물지만 저칼륨혈증을 동반한 저-레닌 고혈압 환자에서 감별해야 할 중요한 질환이다. 상염색체 우성으로 유전하고, spironolactone에는 반응하지 않지만 amiloride 혹은 triamterene에 반응하며, 신이식 후 고혈압과 저칼륨혈증이 교정된다. 최근 밝혀진 분자 기전에 의하면, ENaC  $\beta$  혹은  $\gamma$  아단위의 돌연변이에 의해 ENaC 활성이 증가함으로써 나트륨 저류가 발생한다. 이제까지 알려진 돌연변이는  $\beta$  혹은  $\gamma$  아단위의 세포내 카복시 말단부 PPPXY 도메인에 국한되므로, 이 부위가 ENaC 활성 조절에 중요할 것으로 생각한다<sup>43)</sup>.

한편, 제 1형 가성저알도스테론증은 ENaC 비활성화에 의한 염분 소실과 고칼륨혈증으로 발현한다. 상

염색체 열성형은 ENaC 복합체의 세 아단위 각각에서 발생하는 기능소실 돌연변이에 의해 발생하고, 폐를 침범하여 호흡곤란과 호흡기 감염이 특징이다. knock-out 생쥐 실험모델에서  $\alpha$  아단위가 결손되면 생후 폐포액이 청소되지 못하여 호흡곤란으로 사망에 이른다고 보고되었다<sup>44)</sup>. 상염색체 우성형은 염분 소실과 고칼륨혈증이 있지만 폐를 침범하지 않으며, 염류코르티코이드 수용체의 돌연변이가 그 원인이다<sup>45)</sup>.

## 참 고 문 헌

- 1) Moe OW, Berry CA, Rector FC Jr: Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water, in *The Kidney*, 6th ed., edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp. 375-415
- 2) Garg LC, Knepper MA, Burg MB: Mineralocorticoid effects on Na-K-ATPase in individual nephron segments. *Am J Physiol* 240:F536-F544, 1981
- 3) Orłowski J, Kandasamy RA, Shull GE: Molecular cloning of putative members of the Na/H exchanger gene family. cDNA cloning, deduced amino acid sequence, and mRNA tissue expression of the rat Na/H exchanger NHE-1 and two structurally related proteins. *J Biol Chem* 267:9331-9339, 1992
- 4) Brant SR, Yun CH, Donowitz M, Tse CM: Cloning, tissue distribution, and functional analysis of the human Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform, NHE3. *Am J Physiol* 269:198-206, 1995
- 5) Biemesderfer D, Pizzonia J, Abu-Alfa A, Exner M, Reilly R, Igarashi P, Aronson PS: NHE3: a Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform of renal brush border. *Am J Physiol* 265:F736-F742, 1993
- 6) Amemiya M, Loffing J, Lotscher M, Kaissling B, Alpern RJ, Moe OW: Expression of NHE-3 in the apical membrane of rat renal proximal tubule and thick ascending limb. *Kidney Int* 48:1206-1215, 1995
- 7) Biemesderfer D, Rutherford PA, Nagy T, Pizzonia JH, Abu-Alfa AK, Aronson PS: Monoclonal antibodies for high-resolution localization of NHE3 in adult and neonatal rat kidney. *Am J Physiol* 273:F289-F299, 1997
- 8) Weinman EJ, Dubinsky W, Shenolikar S: Regulation of the renal Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger by protein phosphorylation. *Kidney Int* 36:519-525, 1989
- 9) Vander AJ: *Renal physiology*. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995

- 10) Aperia A, Ibarra F, Svensson LB, Klee C, Greengard P: Calcineurin mediates alpha-adrenergic stimulation of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in renal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7394-7397, 1992
- 11) Nord EP, Howard MJ, Hafezi A, Moradeshagi P, Vaystub S, Insel PA: Alpha 2 adrenergic agonists stimulate Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> antiport activity in the rabbit renal proximal tubule. *J Clin Invest* 80: 1755-1762, 1987
- 12) Zhang Y, Norian JM, Magyar CE, Holstein-Rathlou NH, Mircheff AK, McDonough AA: In vivo PTH provokes apical NHE3 and NaPi2 redistribution and Na-K-ATPase inhibition. *Am J Physiol* 276:F711-F719, 1999
- 13) Fernandez-Llama P, Turner R, Dibona G, Knepper MA: Renal expression of aquaporins in liver cirrhosis induced by chronic common bile duct ligation in rats. *J Am Soc Nephrol* 10:1950-1957, 1999
- 14) Kwon TH, Frokiaer J, Fernandez-Llama P, Maunsbach AB, Knepper MA, Nielsen S: Altered expression of Na transporters NHE-3, NaPi-II, Na-K-ATPase, BSC-1, and TSC in CRF rat kidneys. *Am J Physiol* 277:F257-270, 1999
- 15) Wu MS, Biemesderfer D, Giebisch G, Aronson PS: Role of NHE3 in mediating renal brush border Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange. Adaptation to metabolic acidosis. *J Biol Chem* 271:32749-32752, 1996
- 16) Ambuhl PM, Amemiya M, Danczkay M, Lotscher M, Kaissling B, Moe OW, Preisig PA, Alpern RJ: Chronic metabolic acidosis increases NHE3 protein abundance in rat kidney. *Am J Physiol* 271:F917-F925, 1996
- 17) Gamba G, Miyanooshita A, Lombardi M, Lytton J, Lee WS, Hediger MA, Hebert SC: Molecular cloning, primary structure, and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. *J Biol Chem* 269:17713-17722, 1994
- 18) Ginns SM, Knepper MA, Ecelbarger CA, Terris J, He X, Coleman RA, Wade JB: Immunolocalization of the secretory isoform of Na-K-Cl cotransporter in rat renal intercalated cells. *J Am Soc Nephrol* 7:2533-2542, 1996
- 19) Kaplan MR, Plotkin MD, Lee WS, Xu ZC, Lytton J, Hebert SC: Apical localization of the Na-K-Cl cotransporter, rBSC1, on rat thick ascending limbs. *Kidney Int* 49:40-47, 1996
- 20) Sasaki S, Imai M: Effects of vasopressin on water and NaCl transport across the in vitro perfused medullary thick ascending limb of Henle's loop of mouse, rat, and rabbit kidneys. *Pflugers Arch* 383:215-221, 1980
- 21) Besseghir K, Trimble ME, Stoner L: Action of ADH on isolated medullary thick ascending limb of the Brattleboro rat. *Am J Physiol* 251:F271-F277, 1986
- 22) Molony DA, Reeves WB, Hebert SC, Andreoli TE: ADH increases apical Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup> entry in mouse medullary thick ascending limbs of Henle. *Am J Physiol* 252:F177-F187, 1987
- 23) Knepper MA, Kim GH, Fernandez-Llama P, Ecelbarger CA: Regulation of thick ascending limb transport by vasopressin. *J Am Soc Nephrol* 10:628-634, 1999
- 24) Kim GH, Ecelbarger CA, Mitchell C, Packer RK, Wade JB, Knepper MA: Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 276:F96-F103, 1999
- 25) Packer RK, Desai SS, Hornbuckle K, Knepper MA: Role of countercurrent multiplication in renal ammonium handling: regulation of medullary ammonium accumulation. *J Am Soc Nephrol* 2:77-83, 1991
- 26) Kim G-H, Ecelbarger CA, Knepper MA, Packer RK: Regulation of thick ascending limb ion transporter abundance in response to altered acid/base intake. *J Am Soc Nephrol* 10:935-942, 1999
- 27) Bartter FC, Pronove P, Gill JR: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: a new syndrome. *Am J Med* 33:811-828, 1962
- 28) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP: Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13:183-188, 1996
- 29) Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP: Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, ROMK. *Nat Genet* 14:152-156, 1996
- 30) Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakkaloglu A, Rodriguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP: Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17:171-178, 1997
- 31) Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, Miyanooshita A, Lytton J, Hediger MA, Brenner BM, Hebert SC: Primary structure and functional ex-

- pression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium-chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**:2749-2753, 1993
- 32) Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, Lee WS, Brown D, Poch E, Gullans SR, Hebert SC: Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1 in the rat kidney. *Kidney Int* **50**:174-183, 1996
  - 33) Bostanjoglo M, Reeves WB, Reilly RF, Velazquez H, Robertson N, Litwack G, Morsing P, Dorup J, Bachmann S, Ellison DH: 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, mineralocorticoid receptor, and thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter expression by distal tubules. *J Am Soc Nephrol* **9**:1347-1358, 1998
  - 34) Kim G-H, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA: The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**(24):14552-14557, 1998
  - 35) Mastroianni N, De Fusco M, Zollo M, Arrigo G, Zuffardi O, Bettinelli A, Ballabio A, Casari G: Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). *Genomics* **35**:486-493, 1996
  - 36) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* **12**:24-30, 1996
  - 37) Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K: Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study: report of two cases. *Am J Kidney Dis* **25**:637-641, 1995
  - 38) Gesek FA, Friedman PA: Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* **90**:429-38, 1992
  - 39) Gunzel D, Schlue WR: Sodium-magnesium antiport in Retzius neurones of the leech *Hirudo medicinalis*. *J Physiol* **491**:595-608, 1996
  - 40) Abuladze N, Yanagawa N, Lee I, Jo OD, Newman D, Hwang J, Uyemura K, Pushkin A, Modlin RL, Kurtz I: Peripheral blood mononuclear cells express mutated NCCT mRNA in Gitelman's syndrome: evidence for abnormal thiazide-sensitive NaCl cotransport. *J Am Soc Nephrol* **9**:819-826, 1998
  - 41) Canessa CM, Horisberger JD, Rossier BC: Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature* **361**:467-470, 1993
  - 42) Masilamani S, Kim G-H, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA: Aldosterone-mediated regulation of ENaC  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* **104**:R19-R23, 1999
  - 43) Warnock DG: Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* **53**:18-24, 1998
  - 44) Hummler E, Barker P, Talbot C, Wang Q, Verdumo C, Grubb B, Gatzky J, Burnier M, Horisberger JD, Beermann F, Boucher R, Rossier BC: A mouse model for the renal salt-wasting syndrome pseudohypoaldosteronism. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:11710-11715, 1997
  - 45) Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG: Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* **340**:1177-1187, 1999