발생중인 신장에서 Programmed Cell Death의 역할

가톨릭대학교 의과대학 해부학교실

김 진

서 론

세포 계획사(programmed cell death)란 용어는 Lockshin과 Williams[13-17]에 의하여 처음 쓰여진 용어로서, 발생과정뿐만 아니라 일생에 걸쳐 일정한 장소에서 일정한 시간에 반복적으로 일어나는 정상적인 생리적 죽음을 말하며, 생체에 해를 끼치는게 아니고 생명유지에 필수적 현상으로써 뚜렷한 목적을 가지고 있다.

아포프토시스(apoptosis, Gr *"a falling off"*)는 apo(*off*)와 ptosis(*falling*)의 합성어로서, 1972년 Kerr등[8]이 핵과 세포질이 응축(chromatin condensation)되고 분절(fragmentation)되어 아포프토시스체(apoptotic body)를 형성하고 곧이어 이웃세포나 큰 포식세포에 의하여 포식되어 염증반응없이 깨끗이 없어지는 형태학적 특징을 띠는 세포죽음을 관찰한 후, 이러한 세포의 죽음이 마치 가을에 나무에서 낙엽이 떨어지는 자연현상과 비슷하다고 하여 사용한 용어이다. 이전까지 대부분의 연구자들이 생각하던 세포의 죽음이란 곧 병적인 상태로써, 주위환경의 급격한 변화로 인해 세포가 더 이상 적응할 수 없어 수동적으로 파괴되는 괴사(necrosis)를 말하며, 이때에는 세포가 팽대되고 용해되어 염증반응을 유발한다. 아포프토시스의 가장 뚜렷한 생화학적 특징은 endonuclease의 활성과 합성이 증가하여 핵의 DNA가 180-200bp 크기로 분절되어 아가로스젤 전기영동(agarose gel electrophoresis)에서 사다리 모양 소견(ladder)이 나타난다는 점이며, 이와는 달리 괴사된 세포들은 diffuse smear양상을 보임으로써 아포프토시스와 뚜렷히 구분된다[37](Fig. 1).

일찌기 Glucksmann[4]은 발생중에 나타나는 계획사를 그 목적에 따라 (가) 손가락과 발가락형성시 손가락사이가 될 부분의 세포가 죽는 것과 같은 형태발생학적 죽음(morphogenetic death), (나)장기와 조직의 분화 또는 세포의 특성이 변할 때 세포가 죽는 조직발생학적 죽음(histogenetic death) 및 (다) 앞신장과 중간신장 처럼 일시적으로 나타났다가 없어지는 구조물 제거나 사람의 꼬리제거와 같은 흔적기관의 제거에 관계되는 계통발생학적 죽음(phylogenetic death) 등으로 분류하여, 정상적인 발생과정중에 많은 세포들이 여러가지 목적으로 죽어간다는 사실을 밝혔다. 그 후 정상 세포 또는 손상받은 세포, 필요이상으로 많이 존재하였던 세포 및 그 기능이 다하여 더이상 필요하지 않은 세포들이 계획사에 의하여 제거된다고 알려졌다[1, 2, 7].

지금까지 많은 학자들에 의하여 발생중에 나타나는 계획사에는 그 형태학적 특징에 따라 아포프토시스, 자가포식성 세포사(autophagic cell death), 및 세포질성 세포사(cytoplasmic cell death)등이 있고, 이중 아포프토시스가 가장 일반적인 계획사의 형태임이 밝혀졌다[2, 28].

한편, 신장의 기관발생에 대하여는 비교적 자세히 밝혀져 있으나 세포죽음에 대하여는 그동안 별로 관심을 갖지 않았다. 그러다가 다른 장기에서 발생과정에서의 세포죽음이 중요한 의미를 갖는다는게 알려지면서 신장 발생과정에서의 세포죽음에 대한 관심 역시 증가되었다[27]. 본장에서는 지금까지 보고된 결과를 바탕으로 신장의 발생과정에서 나타나는 세포 계획사의 역할에 대하여 설명하고자 한다.

발생중인 신장에서의 세포 계획사

신장의 형태학적 기능적 단위인 요세관(uriniferous tubule)은 발생학적으로 서로 기원이 다른 신원(nephron)과 집합관(collecting duct)으로 구성되어 있다. 즉 집합관(collecting duct)은 요관싹(ureteric bud)에서, 신원은 후신장발생모체(metanephrogenic

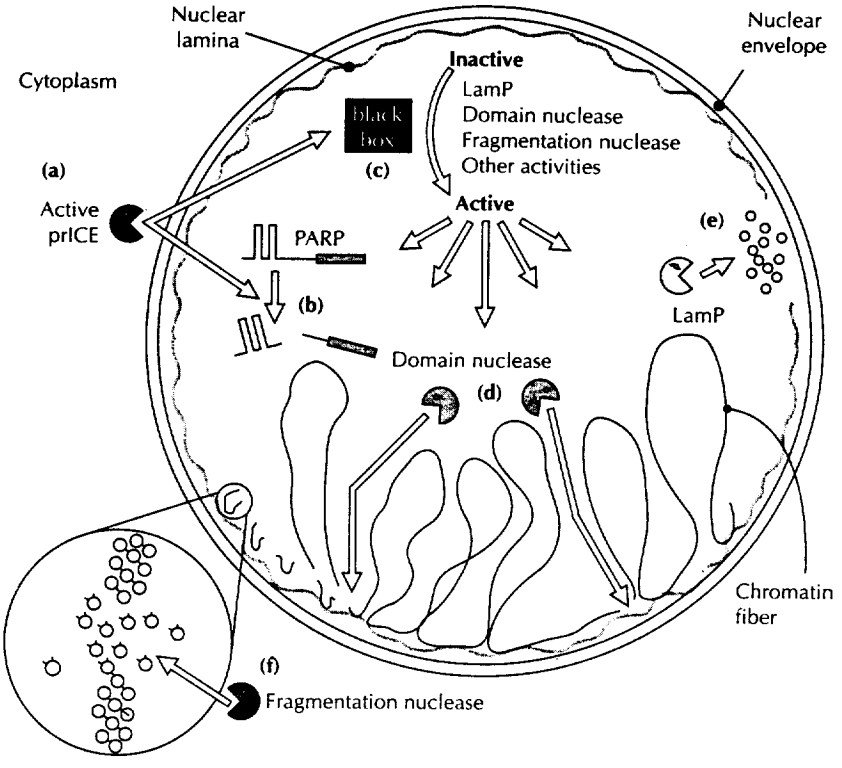


Fig. 1. Biochemical events in apoptosis. Apoptotic execution begins with activation of a Ced-3/ICE family proteinase(prlICE), probably in the cytoplasm and followed by its translocation into the nucleus (a). This then cleaves the nuclear enzyme PARP into its constituent zinc-finger and catalytic domains(b), as well as bringing about the activation(c) of a number of downstream enzymes through an as yet unknown mechanism('black box'). These include the domain nuclease, which cleaves the chromosomal DNA into fragments of >50kb(d); the lamin proteinase LamP, which cleaves the lamins(e); and the fragmentation nuclease, which further degrades the DNA to nucleosome-sized frgments in many cell types(f). (From Earnshaw W.C., 1995. Curr. Opin. Cell Biol. 7: 337-343).

blastema)에서 기원한다[11, 20].

Koseki 등[12]은 후신장 중간엽조직(metanephric mesenchymal tissue)을 이용한 배양실험(ransfilter culture)에서 신원으로 유도되지않은(uninduced) 중간엽세포(mesenchymal cell)들이 아포프토시스에 의하여 제거된다는 사실을 관찰 보고하였다. 이어서 Coles 등[3], Kim 등[10, 11]은 아포프토시스가 출생전에는 신피질(renal cortex)의 신원발생층(nephrogenic zone)에서 신장소체의 형성에 관여하며, 출생후에는 신유두(renal papilla)에서 Henle고리와 집합관의 분화에 관여함을 밝혔다.

신장소체의 분화와 아포프토시스

요관싹은 이분되어 피막(capsule)쪽으로 가지를 치면서 자라고, 피막에 인접해 있는 요관싹의 끝인 요관팽대부(ampulla) 주위에는 중간엽세포들이 유도되어 새로운 신원을 형성하여가는데 이 부위를 신피질의 신원발생층(nephrogenic zone)이라 한다. 신원발생층에서는 요관 팽대부 주위에 유도된 중간엽세포들이 모자(cap)를 형성하고 이어서 신장소포(vesicle), S자-모양체(S-shaped body), 제3기 신원(stage III nephron)을 거쳐 성숙한 신원인 제4기 신원(stage IV nephron)으로 분화되며 성숙한 신원은 수질쪽에 위치

하게 된다. 아포프토시스는 발생초기에는 분화중인 신장소체(renal corpuscles)에서 주로 관찰된다. 신장소포는 내강을 중심으로 원주형의 세포로 둘러싸인 둥근 공모양의 구조인데, 신장소포의 팽대부쪽을 향하는 근위부상피(proximal epithelium of renal vesicle)는 신원의 대부분, 즉 신소체의 족세포, 근위세관, Henle고리, 원위신원 및 연결세관으로 분화되는데 반하여, 반대쪽의 원위부 상피(distal epithelium of renal vesicle)는 신장소체의 외벽상피(parietal epithelium)로만 분화된다. 이러한 발생과정중 아포프토시스는 신장소포의 원위부상피에서부터 출현하기 시작하여, S자 모양체와 제3기신원의 신장소체 외벽상피에 국한하여 나타나는 것으로 보아 외벽상피가 초기 원주형상피에서 편평상피로 변형되는데 아포프토시스가 관여할 것으로 생각하고 있다[18].

Henle고리의 분화와 아포프토시스

성숙한 포유동물 신장에는 두종류의 신원(nephrons), 즉 짧은 Henle고리로 구성된 피질신원(cortical nephron)과 긴 Henle고리로 구성된 수질겉신원(juxtamedullary nephron)이 있는 것으로 알려져 있다. Henle고리는 근위세관(proximal tubule)의 곧은부위(pars recta), 가는부분(thin limb) 및 원위세관(distal tubule)의 곧은부위(pars recta)로 구성되어 있다. 짧은 Henle고리는 바깥수질(outer medulla)에 위치하며, 오름가는부분(ascending thin limb)이 없다. 반면 긴 Henle고리의 내림가는부분(descending thin limb)은 바깥수질에서부터 속수질까지 뻗어있으며 오름가는부분으로 이행되어 바깥수질과 속수질의 경계부위에서 굵은오름부분(thick ascending limb)으로 연결된다[21, 32].

Hamburger[5]와 Peter[25]의 선구자적 연구에 의하여 출생전이나 출생직후에는 속수질이 형성되어있지 않음이 밝혀졌는데, 이 시기의 신유두(renal papilla)는 구조상 성체의 바깥수질과 같은 구조로서 굵은오름부분이 신유두에서 관찰된다. 또한 이 시기의 모든 Henle고리는 오름가는부분이 없는 짧은 Henle고리의 형태를 띠고 있는 것이 특징이다[5, 6, 24, 25].

일찌기 1927년 Peter[25]는 오름가는부분이 원위세관의 굵은오름부분으로부터 기원한다고 보고하였고, Neiss[24]는 그 기전으로 출생직후에 신유두내의 굵은오름부분의 상피세포에 많은 자가용해소체(autophagosome)가 나타나는 것으로 보아 굵은오름부분의 상피세포중 일부가 자가용해소체(autophagosome)에 의하여 죽고 남은 세포가 편평해져 오름가는세관으로 변형된다고 생각하였다. 그러나 최근 Kim 등[10, 11]은 출생후에 긴고리 신원(long loop nephron)의 오름가는부분(ascending thin limb)은 원시굵은오름상피(primitive thick ascending limb epithelium)의 많은 세포가 아포프토시스에 의하여 제거되고 남은 세포가 편평세포(squamous cells)로 변화되어 형성되고, 이러한 변화가 신유두 끝에서부터 피질쪽으로 점진적으로 일어남을 면역조직화학법 및 전자현미경법을 이용하여 관찰 보고하였다(Fig. 2).

집합관의 분화와 세포 계획사

포유동물의 집합관 상피세포는 주세포(principal cells)와 사이세포(intercalated cells)로 구성되어 있다. 성체에서 사이세포는 연결세관(connecting tubule), 피질집합관(cortical collecting duct) 및 바깥수질집합관(outer medullary collecting duct) 상피의 약 1/3을 차지하고 있으며[20, 22], 속수질의 시작부분(initial part of the inner medullary collecting duct)에서 부터 점차 없어져 속수질의 중간부분(middle part)과 끝부분(terminal part)에는 존재하지 않는다[21]. 그런데 최근, 발생중인 흰쥐에서 사이세포의 분화에 관한 연구를 통하여, 출생전 신장에서 사이세포가 신유두(renal papilla)의 표면상피(surface epithelium)와 전 수질집합관에 분포되어 있다가 출생후 1주일 사이에 신유두 표면상피 및 수질집합관의 중간부분과 끝부분에 있던 사이세포는 모두 없어진다는 사실이 밝혀졌다[9].

한편 집합관내 사이세포는 두종류의 세포, 즉 H^+ 분비에 관여하는 A형 사이세포와 HCO_3^-분비에 관여하는 B형 사이세포로 구성되어 있다[20, 22, 35, 36]. 성체에서 A형 사이세포는 사이세포가 있는 모든 요세관에 분포하는 반면, B형 사이세포는 연결세관과 피질집합관에만 분포되어있다. 그러나 출생전 신장에서는 B형 사이세포가 신유두에 있는 수질집합관에 분포되어 있다가 출생후 3주 동안에 속수질집합관뿐 아니라 바깥

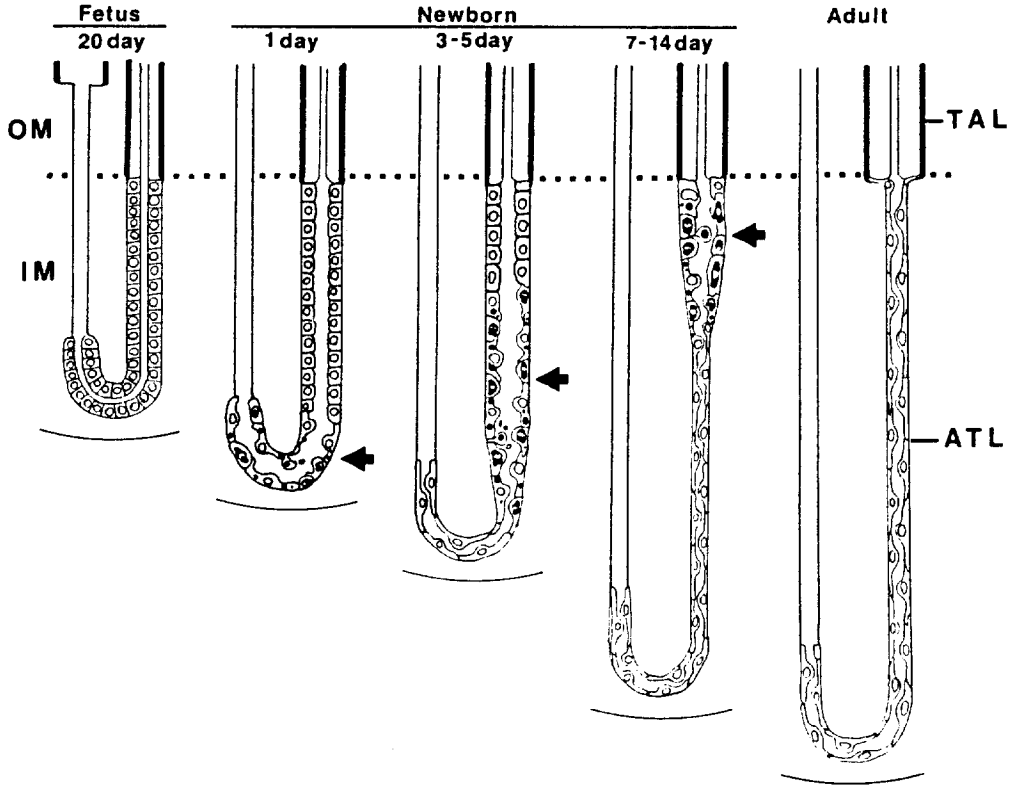


Fig. 2. Diagram illustrating the transformation of the cuboidal epithelium of the primitive thick ascending limb in the inner medulla into the simple squamous epithelium of the ascending thin limb during postnatal development of the rat kidney. Apoptosis is indicated by arrows. ATL, ascending thin limb; IM, inner medulla; OM, outer medulla; TAL, thick ascending limb.

수질집합관에서 점차 사라져, 결국 바깥수질집합관 및 속수질집합관의 시작부분에는 A형 사이세포와 주세포만이 남게된다[9].

그러나 발생과정에서 수질집합관내 사이세포가 제거되는 기전에 대하여 전혀 밝혀져있지 않았다. 최근 Kim 등[11]은 발생과정에서 수질집합관내 사이세포가 두가지 기전에 의하여 제거됨을 밝혔다. 즉 B형 사이세포는 아포프토시스에 의하여, A형 사이세포는 단순히 내강내로 빠져나와 없어져, 사이세포 제거에는 아포프토시스성 세포사(apoptotic cell death)와 비아포프토시스성 세포사(nonapoptotic cell death)가 모두 관여한다. 수질집합관에서의 사이세포 제거는 Henle 고리의 오름가는세관 형성에서와 같이 신유두 끝에서부터 피질쪽으로 점진적으로 일어난다[10, 11].

아포프토시스 세포의 제거 기전

아포프토시스 세포는 핵과 세포질이 분절되어 아포프토시스체를 형성한 뒤 1-2 시간내에 염증반응없이 깨끗이 제거되는 특징을 가지고 있는데, 일반적으로 아포프토시스체는 큰포식세포(macrophages or "professional phagocytes")에 의하여 포식되어 없어지는 것으로 알려져 있다[26]. 그러나 발생중인 신장에서 아포프토시스체는 "포식 전문세포"인 큰포식세포는 거의 관여하지 않고, "포식 준전문세포(semiprofessional phagocytes)" 역할을 하는 이웃세포(neighboring cells)에 의하여 대부분 포식되어 제거되며, 일부는 내강내로 빠져나와 제거된다[10, 11]. 그러나 지금까지 아포프토시스 세포에 어떤 변화가 있기에 이웃하는 정상

Inhibitors of Apoptosis		
Physiologic inhibitors 1. Growth factors 2. Extracellular matrix 3. CD40 ligand 4. Neutral amino acids 5. Zinc 6. Estrogen 7. Androgens	**Viral genes** 1. Adenovirus E1B 2. Baculovirus p35 3. Baculovirus IAP 4. Cowpox virus crmA 5. Epstein-Barr virus BHRF1, LMP-1 6. African swine fever virus LMW5-HL 7. Herpesvirus γ1 34.5	**Pharmacological agents** 1. Calpain inhibitors 2. Cysteine protease inhibitors 3. Tumor promoters PMA Phenobarbital α-Hexachlorocyclohexane

Inducers of apoptosis			
Physiologic activators 1. TNF family Fas ligand TNF 2. Transforming growth factor B 3. Neutransmitters Glutamate Dopamine N-Methyl-D-aspartate 4. Growth factor withdrawal 5. Loss of matrix attachment 6. Calcium 7. Glucocorticoids	**Damage-related inducers** 1. Heat shock 2. Viral infection 3. Bacterial toxins 4. Oncogenes myc, rel, E1A 5. Tumor suppressors p53 6. Cytolytic T cells 7. Oxidants 8. Free radicals 9. Nutrient deprivation -antimetabolites	**Therapy-associated agents** 1. Chemotherapeutic drugs Cisplatin, dosorubicin, bleomycin, cytosine arabinoside, nitrogen mustard,methotrexate, vincritine 2. Gamma radiation 3. UV radiation	**Toxins** 1. Ethanol 2. β-amyloid peptide

Fig. 3. A partial list of the agents that have been reported to induce or inhibit apoptosis. (From Thompson C.B. 1995, Science 267:1456-1462).

상피세포가 포식하도록 하는지에 대하여는 밝혀진 바 없어 앞으로 이에 대한 연구가 필요하다. 다만, 큰포식세포가 아포프토시스 세포를 인식하는 데는 다음 3가지 기전이 관여하리라고 생각하고 있다. 즉, (가) 아포프토시스 세포표면의 sialic acid 소실과 같은 변화된 당질과 큰포식세포의 lectin이 결합, (나) 정상적으로 세포막의 내면에 존재하는 phosphatidylserine이 아포프토시스 세포의 밖으로 노출되어 큰포식세포의 phosphatidylserine receptor와 결합, 또는 (다) 아포프토시스 세포막에 있는 thrombospondin binding 성분(moiety)과 큰포식세포의 세포막에 있는 $\alpha_v\beta_3$ "vitronectin" receptor 및 CD36에 thrombospondin이 결합하여 큰포식세포가 아포프토시스 세포를 인식한다고 알려져 있다[26].

발생중인 신장에서의 아포프토시스 조절인자

발생중인 신장에서 계획사가 일어나는 장소가 시기에 따라 다른 것으로 보아 요세관 주위환경의 국소적인 변화가 계획된세포사망을 일으킬 것으로 생각된다. 지금까지 아포프토시스를 일으키거나 억제하는 많은 인자들이 알려져 있으며, 이들 인자들의 균형에 의하여 세포의 수명이 결정된다(Fig. 3, 4)[31].

아포프토시스를 억제하는 것으로 알려진 epidermal growth factor(EGF)에 대하여 Koseki 등[12]은 후신장의 기관배양시 EGF를 투여하는 경우 아포프토시스 세포의 수가 감소함을 관찰하였고, 이어서 Coles 등[3]은 출생직후에 EGF를 투여할 경우 아포프토시스율이

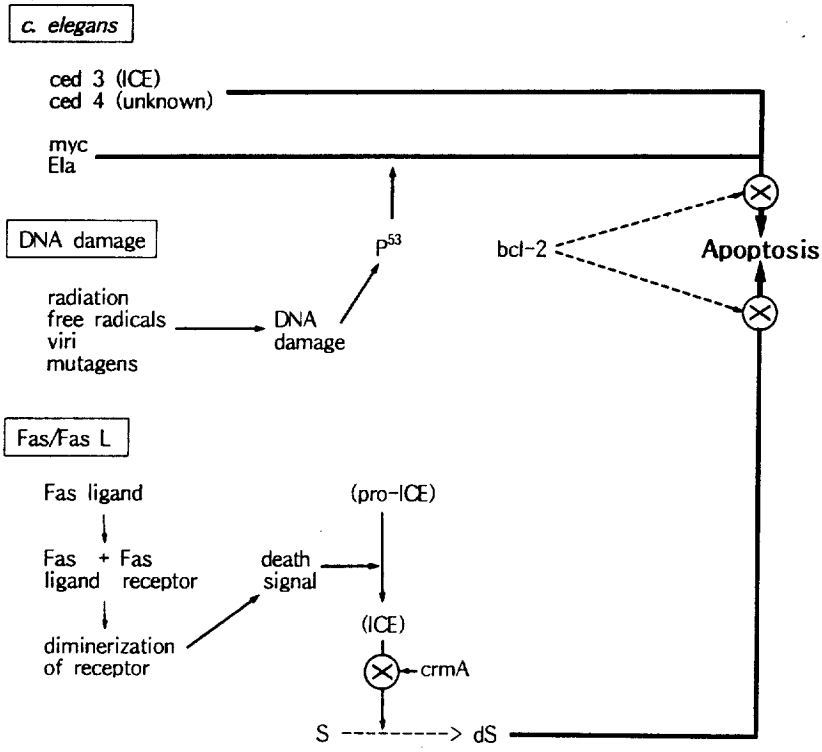


Fig. 4. Pathways of apoptosis.( ) identified homologues; S, substrate; dS, proteolytic product of substrate; X, inhibition.(From Schwartz and Bennett, 1995, AJP 147:229-234).

75%가량 현저히 감소함을 확인하였다.

Bcl-2 유전자(B cell leukemia/lymphoma 2 gene)는 B림프구 림프종에서 발견된 암유전자로서, bcl-2 단백질은 세포내에서 미토콘드리아 막, 형질내세망 및 핵막에서 발현되며, 아포프토시스를 억제하는 것으로 알려져 있다. Veis 등[33, 34], Nakayama 등[23], 및 Sorenson 등[29, 30]은 bcl-2 유전자 결핍 생쥐의 신장에서 그 크기가 감소되어 있을 뿐만아니라, 신원의 수도 저하되어 있었고, 아포프토시스 세포는 현저히 증가되어 있음을 관찰 보고하였다. 출생후에는 근위세관과 원위세관이 확장되어 다낭신(polycystic kidney)을 형성하는 것이 특징적이다. 이와같은 bcl-2는 출생전 신장에서 발현되었다가 출생후에 서서히 감소하여 성체에서는 발현되지 않는다. 그러나 발생중인 신장에서 bcl-2와 계획된세포사망과의 직접적인 관계에 대하여는 신장소체의 외벽세포의 형성과 관련이 있다는 보고[18]만 있을 뿐, 집합관내 사이세포의 제거와 Henle고리중 오름가는세관의 형성에 어떻게 작용하는지에 대해서는 현재까지 명확히 보고된 바 없다.

결 론

이상과 같이 발생중인 신장에서 많은 세포가 아포프토시스성 세포사와 비아포프토시스성 세포사에 의하여 제거되는데, 아포프토시스성 세포사는 출생전에는 유도되지 않은 중간엽세포의 제거와 신장소체의 외벽세포의 변형에 관여하고, 출생후에는 Henle고리의 오름가는부분의 형성과 수질집합관에서의 B형 사이세포의 제거에 관여한다. 이에 비하여 비아포프토시스성 세포사는 수질집합관내 A형 사이세포의 제거에만 관여함으로써 발생중 요세관의 분화에 아포프토시스가 중요한 역할을 함을 알 수 있다. 그러나 발생중인 신장에서 세포 계획사를 조절하는 기전은 앞으로 밝혀져야 할 과제로 남아있다.

REFERENCES

1) Beaulaton J, Lockshin RA: *The relation of programmed cell death to development and reproduction: Comparative studies and an attempt at classification. Int Rev Cytol 79:215-235, 1982*
2) Clarke P: *Developmental cell death: Morphological diversity and multple mechanisms. Anat Embryol 181:195-213, 1990*
3) Coles HSR, Burne JF, Raff MC: *Large-scale normal cell death in the developing rat kidney and its reduction by epidermal growth factor. Development 118:777-784, 1993*
4) Glücksmann A: *Cell deaths in narmal vertebrate ontogeny. Biol Rev 26:59-86, 1951*
5) Hamburger O: *Über die Entwicklung der Saugetierniere. Arch Anat Physiol Suppl 15-51, 1890*
6) Huber GC: *On the development and shape of human uriniferous tubules of certainhigher mammals. Am J Anat Suppl 4:1-98, 1905*
7) Hurle JM: *Cell death in developing systems. Methods Archiev Exp Pathol 13:55-86, 1988*
8) Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR: *Apoptosis: A basic biological phenomenom with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer. 26: 239-257, 1972*
9) Kim J, Tisher CC, Madsen KM: *Differentiation of intercalated cells in the developing rat kidney: An immunohistochemical study. Am J Physiol 266(Renal Fluid Electrolyte Physiol. 35):F977-F990, 1994*
10) Kim J, Lee G-S, Tisher CC, Madsen, KM: *Role of apoptosis in the development of the ascending thin limb of the loop of Henle in the rat kidney. Am J Physiol(in press). 1996*
11) Kim J, Cha J-H, Tisher CC, Madsen KM: *Role of apoptotic and nonapoptotic cell death in removal of intercalated cells from developing rat kidney. Am J Physiol 270 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 39):F575-F592, 1996*
12) Koseki C, Herzlinger D, Al-Awqwati, Q: *Apoptosis in metanephric development. J Cell Biol 119:1327-1333, 1992*
13) Lockshin RA, Williams, CM: *2 Programmed cell death. II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkmoths. J Insect Physiol 10:643, 1964*
14) Lockshin RA, Williams, CM: *Programmed cell death. I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the Pernyi silkmoth. J Insect Physiol 11:123, 1965a*
15) Lockshin RA, Williams, CM: *Programmed cell death. III. Neural control of the breakdown of the intersegmental muscles of silkmoths. J Insect Physiol 11:605, 1965b*
16) Lockshin RA, Williams, CM: *Programmed cell death. IV. the influence of drugs on the breakdown of the intersegmental muscles of silkmoths. J Insect Physiol 11:803, 1965c*
17) Lockshin RA, Williams, CM: *Programmed cell death. V. Cytolytic enzymes in relation to the breakdown of the intersegmental muscles of silkmoths. J Insect Physiol 11:831, 1965d*
18) 이승헌, 방병기, 김 진: 출생전 흰쥐신장에서 신장소체의 발생과 아포프토시스. 대한신장학회지 *Vol. 15, Suppl. 1, 1996*
20) Madsen KM, Clapp WL, Verlander JW: *Structure and function of the inner medullary collecting duct. Kidney Int 34:441-454, 1988*
21) Madsen KM, Brenner BM: *Structure and function of the renal tubule and the interstitium. In: Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations, 2nd ed., edited by Tisher CC, Brenner. Lippincott, Philadelphia, vol. I, pp. 661-698, 1994*
22) Madsen KM, Tisher CC: *Structural-functional relationships along the distal nephron. Am J Physiol 250(Renal Fluid Electrolyte Physiol. 19) F1-F15, 1986*
23) Nakayama K, Nakayama KI, Negishi I, Kuida K, Sawa H, Loh DY: *Targeted disruption of Bcl-2α β in mice: Occurrence of gray hair, polycystic kidney disease and lymphocytopenia. Proc Natl Acad Sci USA 91:3700-3704, 1994*
24) Neiss, WF: *Histogenesis of the loop of Henle in the rat kidney. Anat Embryol 164:315-330, 1982*
25) Peter, K: *Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. Fischer Jena Vol 2:522-647, 1927*
26) Savill J, Hogg N, Ren Y, Haslett C: *Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis. Immunol Today 14:131-136, 1993*
27) Savill J: *Apoptosis and the kidney. J am soc Nephrol 5:12-21, 1994*
28) Schwartz LM, Osborne BA: *Programmed cell death, apoptosis and killer genes. Immunol Today 14:583-590, 1993*
29) Sorenson CM, Rogers SA, Korsmeyer SJ, Hammerman MR: *Fulminant metanephric apoptosis and abnormal kidney development in bcl-2-deficient mice. Am J Physiol 269(Renal Fluid Electrolyte Physiol 37):F73-F81, 1995*

30) Sorenson CM, Padanilam BJ, Hammerman MR: *Abnormal postpartum renal development and cystogenesis in the bcl-2(-/-) mouse. Am J Physiol 271(Renal Fluid Electrolyte Physiol 40): F184-F193, 1996*
31) Thompson CB: *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 267:1456-1462, 1995*
32) Tisher CC, Madsen KM: *Anatomy of the kidney. In: The Kidney(5th ed.), edited by Brenner BM, Rector Jr. FC, W.B. Saunders Co., Philidelphia, pp. 3-71, 1996*
33) Veis DJ, Korsmeyer SJ: *Bcl-2 protein expression during murine development. Am J Pathol 145:61-73, 1994*
34) Veis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, Korsmeyer SJ: *Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. Cell 75:229-240, 1993*
35) Verlander JW, Madsen KM, Tisher CC: *Effect of acute respiratory acidosis on two populations of intercalated cells in rat cortical collecting duct. Am J Physiol 253(Renal Fluid Electrolyte Physiol 22): F1142-F1156, 1987*
36) Verlander JW, Madsen KM, Tisher CC: *Structural and functional features of proton and bicarbonate transport in the rat collection duct. Semin Nephrol 11:465-477, 1991*
37) Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR: *Cell death: The significance of apoptosis. Int Rev Cytol 68: 251-306, 1980*