

## 소변 농축 기전과 요소운반체

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김 동 언

= Abstract =

### Urine Concentrating Mechanism and Urea Transporters

Dong Un Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea  
Seoul, Korea

The production of concentrated urine is achieved by countercurrent multiplication in the renal medulla. The single effect of the outer medulla is the active NaCl reabsorption in the thick ascending limb, while the single effect of the inner medulla is the passive efflux of NaCl through the thin ascending limb. The passive mechanism in the inner medulla requires a high interstitial urea concentration which is maintained by intrarenal recycling of urea. During the past decade, many transport proteins involved in the urine concentrating mechanism have been cloned, which has enabled us to understand the countercurrent multiplication mechanism on a molecular basis. This review will summarize the locations and functions of the renal medullary transport proteins, and the recent insights that have been acquired into the long term regulation of urea transporters. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:1-7)

**Key Words :** Countercurrent multiplication, Water, NaCl, Urea

#### 소변 농축 기전

소변 농축이란 신세뇨관으로 부터 용질은 그대로 둔 채 물만 재흡수하여 소변의 삼투질 농도를 증가시키는 과정을 말한다. 만약 소변이 농축도 또는 희석도 되지 않는다면 소변의 삼투질 농도 (osmolality)는 항상 혈장의 그것과 같은 300 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 정도에서 유지될 것이고 이는 300 mOsm의 용질이 배설될 때 약 1 L의 물이 같이 배설됨을 의미한다. 성인이 하루에 소변으로 배설하는 용질의 양은 1,200 mOsm 정도로서

소변 농축 기전이 없다면 소변량은 최소 4 L 이상이 될 것이지만 인간의 최대 소변 농축 능력은 1,200 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 정도이므로 소변량을 1 L 정도로 줄일 수 있다.

소변 농축이 일어나는 기전을 처음 설명한 가설은 1942년 Kuhn가 Ryffel이 제시한 반류증폭 (countercurrent multiplication) 기전이다[1]. 이 가설에 의하면 헨레고리의 하행각과 집합관은 NaCl에는 비투과적이면서 물에는 대단히 투과적이어야 하고 반면에 헨레고리의 상행각은 물에는 비투과적이면서 NaCl을 능동적으로 재흡수해야 한다. 헨레고리의 상행각에서 물은 그대로 둔 채 NaCl만 능동적으로 재흡수되면서 주변 간질(interstitium)의 삼투질 농도(장력)가 증가하는 것을 반류 증폭 기전의 단일효과(single effect)라고 하며 이 증가된 장력에 의해 인접한 헨레고리

책임저자 : 김동언, 경기도 의정부시 금오동 65-1  
가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 031)820-3580 Fax : 031)821-3108  
Cellphone : 016)283-0361  
E-mail : dukim@catholic.ac.kr

의 하행각과 집합관으로부터 물이 간질로 빨려 들어오게 된다. 이런 조건하에서 상행각의 상부나 하부 어느 한 수평 단면에서의 단일 효과(상행각 내부와 바깥 간질의 삼투질 농도 차이)는 일정하지만 수질 아래쪽으로 갈수록 삼투질 농도가 높아지는 현상을 반류증폭이라고 한다.

조류 이하의 동물에서는 헨레 고리의 오름부분이 모두 굵은상행각(thick ascending limb)으로 구성되어 있으며, 굵은 상행각은 NaCl을 능동적으로 재흡수하므로 Kuhn과 Ryffel의 반류증폭 기전이 훌륭하게 적용이 된다[2]. 그러나 포유류의 경우 헨레 고리의 오름부분이 속수질(inner medulla) 부위는 가는상행각(thin ascending limb)으로, 바깥 수질(outer medulla) 부위는 굵은상행각으로 구성되어 있으며 속수질의 가는상행각에서는 NaCl의 능동적 흡수 기전이 없으므로 속수질의 단일효과가 무엇인지는 의문으로 남아있었다.

1972년에 Kokko와 Rector[3] 그리고 Stephenson[4]은 속수질에서의 단일 효과는 가는상행각에서 일어나는 NaCl의 수동적 재흡수라는 수동적 반류증폭 기전(passive countercurrent

multiplication mechanism)을 발표하였다. 이 모델은 속수질의 가는상행각 내부에 높은 농도로 존재하는 NaCl과 균형을 맞출 수 있도록 주변 속수질 간질에 높은 농도의 요소(urea)를 필요로 하며 이를 위해서는 말단 속수질 집합관에서 요소가 속수질 간질로 재흡수되어야 한다. 또한 가는상행각은 NaCl에 대한 투과성은 대단히 높은 반면 물과 요소에 대한 투과성은 매우 낮아야 한다. 이런 조건하에서 가는상행각으로 부터 능동적 기전없이 NaCl이 재흡수되어 단일효과를 나타내게 된다.

종합적으로 조류 이하 동물의 소변 농축에는 NaCl과 물만이 관여하는 반면에, 포유류의 소변 농축에는 NaCl, 물, 요소 세 가지 물질이 관여하며 세뇨관의 부위마다 이들 물질에 대한 투과성이 달라야 하는데 수십년간 미세 천자법(micro puncture study) 또는 분리 세뇨관 관류법(isolated tubule perfusion study)를 통해 연구되어 오다가 최근 10여년 동안에 그 물질에 특이성을 지닌 운반체(transporter)들, 즉 수분 통로, Na/Cl 운반체, 요소운반체 등이 클로닝 됨에 따라 분자생물학적 차원에서 연구가 가능하게 되었다

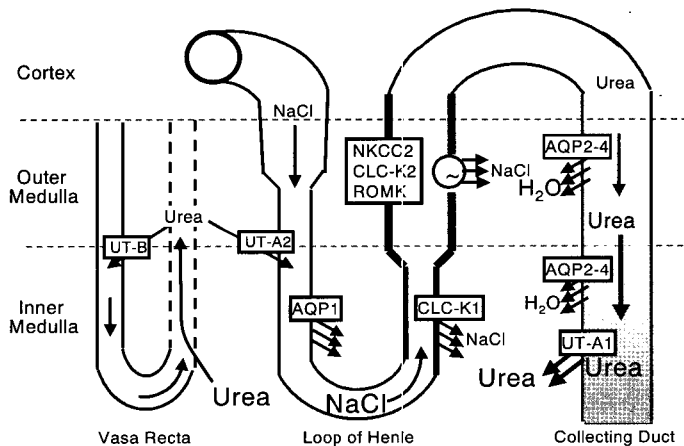


Fig. 1. Diagram showing the location of the major medullary transport proteins involved in the urine concentrating mechanism. NKCC2,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter; ROMK, renal outer medullary  $\text{K}^+$  channel; UT, urea transporter; AQP, aquaporin(modified from Ref. 17 with permission)

(Fig. 1). 본 글에서는 소변 농축 기전에 관련된 신장내 운반체들에 대하여 세뇨관의 각 부위별로 기술하고 이중 포유류에서만 볼 수 있는 요소운반체의 조절기전에 대하여 간단히 언급하도록 하겠다.

### 1. 가는하행각(thin descending limb)

가는하행각은 바깥수질의 중간부위부터 시작하여 속수질 말단부까지 내려오는데 가는하행각 세포의 자유막(apical membrane)과 기저의측막(basolateral membrane)에 AQP1 수분통로가 풍부하게 존재하여 물에 대하여 대단히 투과적인 반면 가는하행각내의 주된 용질인 NaCl에 대한 통로나 운반체는 없어서 NaCl은 빠져나갈 수가 없다. 따라서 소변이 가는하행각을 내려오면서 AQP1을 통해 물이 재흡수되어 가는하행각 내의 NaCl 농도는 점점 높아진다. AQP1은 조건에 따라 그 양이나 기능이 변화하지 않는 구성 단백질(constitutive protein)로 알려져 있다[5].

한편 가는하행각의 바깥수질과 속수질 경계부위에 걸쳐서 요소운반체 UT-A2가 존재하여 뒤에 언급할 신장내 요소 재순환(intrarenal urea recycling)에 관여한다[6].

### 2. 가는상행각(thin ascending limb)

가는하행각이 속수질 말단부에서 고리 모양을 형성하면서 가는상행각으로 바뀌는데 가는하행각과 가는상행각은 다른 종류의 세포로 이루어졌으며 성질도 전혀 다르다. 가는상행각은 가는하행각과는 정반대로 물에는 불투과적이면서 NaCl에는 대단히 투과성이 높는데 그 이유는 수분 통로는 존재하지 않는 반면 염소 통로(chloride channel)인 CLC-K1이 존재하기 때문이다[7]. Na 통로는 발견되지 않는 것으로 보아 Na<sup>+</sup>는 Cl<sup>-</sup>가 빠져나온 후 전기 경사(electrical gradient)에 의해 이차적으로 세포와 세포 사이의 연결부위를 통하여 나오는 것으로 생각된다.

한편 가는상행각의 주변 간질에는 말단 속수질

집합관(inner medullary collecting duct)으로부터 요소운반체 UT-A1을 통해 재흡수된 요소가 고농도로 존재한다. 즉 속수질 말단부에서 가는상행각 내부는 주변 간질보다 훨씬 높은 NaCl 농도를 갖고 있는 반면 주변 간질은 높은 요소 농도를 갖고 있다. 화학적 경사(chemical gradient)에 의해서 가는상행각 내부의 NaCl은 나오려 할 것이고 외부의 요소는 들어가려 할 것이거나 가는상행각은 CLC-K1의 존재로 인해 NaCl에 대한 투과성이 큰 반면 요소에 대한 투과성은 매우 작아서 결과적으로 NaCl의 순수 유출(net efflux)이 능동적 기전 없이 발생하는 것이다.

### 3. 굵은상행각(thick ascending limb)

바깥 수질의 굵은 상행각 세포에는 수분통로가 없어서 물에 대하여 불투과적인 반면 자유막에 Na-K-2Cl cotransporter(NKCC2)[8], 기저의측막에 Cl<sup>-</sup> channel(CLC-K2)[9]과 함께 유난히 많은 양의 Na-K ATPase가 존재하여 NaCl을 능동적으로 재흡수한다. 굵은상행각에서 NaCl이 대부분 재흡수되면서 피질부의 원위 만곡 세뇨관(distal convoluted tubule)에 도달하면 소변은 오히려 저장성으로 되고 소변을 구성하는 주된 용질도 NaCl에서 요소로 바뀌게 된다. 굵은상행각에서 간질로 NaCl이 능동적으로 재흡수 됨에 따라 간질액의 삼투질 농도가 증가하고 인접한 집합관으로부터 물이 재흡수되면서 집합관내 소변의 요소 농도는 점점 높아지게 된다. 따라서 바깥 수질에서 NaCl의 능동적 재흡수로 시작된 소변 농축과 소변내 요소 농도의 증가가 수동적 모델의 성립 조건이 된다. 한편 자유막에 K<sup>+</sup> channel(ROMK)이 존재하여 세포내로 흡수된 K를 재분비함으로써 Na, Cl과 같이 짝지어 들어올 K를 계속 공급하게 된다[10].

Furosemide 등의 고리 이뇨제(loop diuretics)는 Na-K-2Cl cotransporter를 차단하는 작용을 갖고 있으며 NaCl의 배설증가로 인한 이뇨 작용뿐 아니라 소변 농축 기전의 원동력을 제거함으

로써 현재 사용되는 이뇨제 중 가장 강력한 이뇨 작용을 보인다. 한편 고리 이뇨제를 장기 사용할 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론 계가 활성화되어 집합관에서 Na를 재흡수하고 K를 분비하게 되므로 저칼륨혈증이 발생한다.

Bartter 증후군은 자유막의 Na-K-2Cl co-transporter 또는  $K^+$  channel 또는 기저외측막의  $Cl^-$  channel의 유전자에 기능상실 돌연변이(loss of function mutation)가 일어난 것으로서 각각 Bartter 증후군 1, 2, 3형으로 불리며, 고리 이뇨제를 장기 사용한 것과 같이 저칼륨혈증과 소변 농축능력의 장애를 보이게 된다[11-13].

#### 4. 수질 집합관(medullary collecting duct)

수질 집합관 전체에 걸쳐서 주세포(principal cell)의 자유막에 수분통로 AQP2, 기저외측막에 AQP3, AQP4가 존재한다[5].

이중 AQP2는 바소프레신(vasopressin)에 의해 조절되는 조절단백질(regulated protein)로서 바소프레신의 자극에 의해 활성화된 protein kinase A에 의해 인산화된 AQP2가 자유막하 세포질(subapical cytoplasm)에서 자유막으로 이동하여 수분통로가 열리게 된다[14].

굵은 상행각에서 NaCl이 능동적으로 재흡수되면서 피질의 원위 만곡 세뇨관에서 소변은 저장성이 된다. 이 상태에서 체내 수분이 과잉일 경우 혈중 바소프레신 농도는 매우 낮아지고 집합관의 AQP2 수분통로는 닫혀버려 집합관을 통한 물의 흡수가 이루어지지 않고 그대로 저장성의 소변을 봄으로써 체내의 물을 버리게 된다. 반면에 탈수 상태일 경우에는 혈중 바소프레신 농도가 높아지고 AQP2 수분통로가 열리면서 집합관을 통하여 물이 재흡수가 이루어지고 소변은 농축된다. 따라서 AQP2 유전자에 기능상실 돌연변이가 일어나면 바소프레신에 반응하지 않는 신성요붕증(nephrogenic diabetes insipidus)을 보이게 된다[15].

AQP3와 AQP4는 집합관 세포의 기저외측막

에서 발현되며 AQP2를 통해 집합관 강에서 집합관 세포내로 흡수된 물이 다시 속수질 간질로 빠져나가는 통로가 된다. AQP3는 바소프레신에 의해 조절되는 조절 단백질이나 조절 기전은 아직 알려져 있지 않으며, AQP4는 구성 단백질로 생각된다[5].

한편 속수질 집합관 말단부에는 요소운반체 UT-A1이 존재한다. 바소프레신의 존재하에서 수질 집합관내의 물이 수질 간질로 빠져나가면서 집합관내 요소 농도는 점점 증가하게 되고 속수질 집합관 말단부에서 이르렀을 때 요소의 일부는 배설되지 않고 UT-A1을 통하여 속수질 간질로 재흡수된다[16, 17].

요소는 포유류에서 단백질 대사의 최종 산물로서 더 이상 대사되지도 않고 다시 이용될 수도 없다. 즉 creatinine과 마찬가지로 전혀 재흡수될 이유가 없는 물질인데도 재흡수 되는 이유는 소변 농축을 위해서라고 할 수 있다[18].

#### 5. 곧은혈관(Vasa Recta)

세뇨관을 통해 재흡수된 물을 포함한 모든 물질은 유창모세혈관으로 이루어진 상행곧은혈관을 통해서 체순환(systemic circulation)으로 들어간다. 집합관의 UT-A1을 통하여 속수질로 재흡수된 요소도 상행곧은혈관을 타고 체순환으로 들어가는데 탈수 시에 혈액의 요소농도(BUN)가 높아지는 이유는 탈수시 소변의 농축으로 인해 속수질의 요소 농도가 높아지고 이로 인한 요소의 체순환으로의 재흡수가 증가하기 때문이다[19].

그러나 속수질의 요소가 모두 체순환으로 들어가 버리면 소변 농축이 어렵게 된다. 따라서 요소가 상행곧은혈관을 통해서 체순환으로 빠져나가는 것을 막는 장치가 필요하며 이를 위해 하행곧은혈관(descending vasa recta) 내피세포의 자유막과 기저외측막에 요소운반체 UT-B가 존재한다[16, 17]. 상행곧은혈관을 타고 올라오는 요소는 점점 주변 간질의 요소 농도가 낮아지므로 혈관 밖으로 나와서 UT-B를 통해서 내림곧은혈관

으로 들어간 후 혈류를 타고 다시 속수질로 내려간다. 또한 가는하행각에 존재하는 UT-A2를 통해서 세뇨관내로 분비된 요소는 소변의 흐름에 의해 집합관 말단 부위까지 내려오다 다시 UT-A1을 통하여 속수질로 재흡수된다. 이 과정을 신장내 요소 재순환(intrarenal urea recycling)이라고 하며 이 방법에 의해 속수질 말단부에는 항상 고농도의 요소가 존재하게 된다.

### 요소운반체(Urea transporters)의 조절기전

요소운반체는 신세뇨관에 존재하는 UT-A 군과 혈관 내피세포 및 적혈구 막에 존재하는 UT-B군이 있으며 두 군은 서로 다른 유전자에서 유래한다[20]. UT-A 군중 집합관 말단 부위에 존재하는 것을 UT-A1이라고 하며 헨레고리의 가는 하행각에 존재하는 것을 UT-A2라고 한다[16, 17].

#### 1. 단기 조절 기전

UT-A1 역시 AQP2와 마찬가지로 바소프레신에 의해 급속히 인산화되며[21], 기능적 실험에 의해 요소운반체의 인산화는 요소의 투과성을 증가시키며 증명되었으나[22], AQP2와 같이 세포질과 막 사이를 오가는 왕복현상은 관찰되지 않아[23] 어떤 방법에 의해 요소가 운반되는지는 아직 밝혀지지 않았다. UT-A2와 UT-B의 단기 조절 기전에 대하여는 아직 알려진 바가 없다.

#### 2. 장기 조절 기전

UT-A1은 탈수 시와 같이 소변농축이 필요한 때에 그 양이 증가하지 않고 오히려 감소하여[24], UT-A1의 장기적(양적) 조절 기전이 의문으로 남아 있었는데 최근 저자 등은 실험을 통하여 UT-A1의 양이 소변 또는 속수질 간질액의 요소 농도에 의해 조절되는 것을 알 수 있었다[29].

Streptozotocin으로 당뇨가 유발된 흰쥐에서 2주 후에 UT-A1의 양은 속수질 기저부와 말단부

에서 모두 증가하지만 바깥수질의 UT-A2는 감소한다[25, 26]. 한편 당뇨시에는 혈중 바소프레신이 증가하는 것으로 알려져 있다[27]. 저자들은 당뇨시 UT-A1의 양적 증가가 바소프레신에 의한 것인지 알아보기 위하여 선천적으로 바소프레신이 결핍된 Brattleboro 쥐를 두 군으로 나누고 한 군에는 바소프레신만 투여하였고(VP alone), 다른 한 군에는 바소프레신 투여와 함께 streptozotocin을 주사하여 당뇨를 유발시켰다(VP+DM). 두 군에 같은 양의 바소프레신이 투여되었음에도 불구하고 UT-A1이 VP+DM 군에서 더 많이 증가하였다. 이 결과는 바소프레신은 UT-A1 증가의 필요조건 일 뿐, 직접적인 조절인자는 아니며 삼투성 이뇨(osmotic diuresis)의 다른 요인이 UT-A1의 양을 조절하는 인자임을 시사한다[28].

소변 농축을 위하여는 고농도의 요소가 속수질 간질에 존재하여야 한다. 그리고 고농도의 요소가 속수질 간질에 존재하기 위하여는 소변의 요소 농도가 높아야 한다. 일반식을 섭취하는 쥐에서 요소는 소변 용질 중 약 45%를 차지하고 소변의 요소 농도는 약 800-1,000 mOsm/L 정도이다. 이 경우 소변의 삼투질 농도는 약 2,000 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 정도로 유지된다. 당뇨 쥐에서는 세뇨관 내에 흡수 불가능한 포도당의 증가로 인하여 소변의 요소가 상대적으로 희석되어 총 소변 용질의 21%로 떨어지고 소변의 요소 농도도 176±14 mOsm/L로 감소하였으며 소변의 삼투질 농도도 917±65 mOsm/kgH<sub>2</sub>O로 낮아졌다. 따라서 저자들은 소변의 요소 농도가 감소하였을 때 UT-A1이 보상적으로 증가할 것이라고 가설을 세우고 이를 증명하기 위해 다른 종류의 삼투성 이뇨 모델을 만들어 실험하였다.

저자들은 소변의 요소 농도를 낮추기 위하여 흰쥐에게 4% NaCl 식이를 2주간 먹인 후, 대조군과 비교해 보았다. 소변의 총 용질 양과 소변량은 NaCl 배설의 증가로 인해 크게 늘어났으며 이로 인해 상대적으로 소변 요소의 총 용질에 대

한 비율은 26%, 소변 요소 농도는  $399 \pm 49$  mOsm/L로 크게 떨어졌다. 결과는 당뇨 때와 마찬가지로 속수질 기저부와 말단부에서 UT-A1은 크게 증가하였으나 바깥 수질의 UT-A2와 UT-B는 큰 변화가 없었다. 다음에는 반대로 소변의 요소 농도를 높이기 위하여 20% 요소 첨가 식이를 2주간 먹인 후 대조군과 비교해 보았다. 소변의 총 용질의 양과 소변량은 요소 배설의 증가로 크게 늘어났으며 이로 인해 소변내 요소의 비율은 61%로 증가하였고, 소변의 요소 농도도  $1,070 \pm 98$  mOsm/L로 증가하였다. 당뇨나 NaCl에 의한 삼투성 이뇨 시와는 정반대로 속수질 기저부와 말단부의 UT-A1 양은 전혀 변화가 없었던 반면 바깥 수질의 UT-A2와 UT-B의 양은 크게 증가하였다.

종합적으로 포도당(당뇨), NaCl, 요소의 세가지 물질로 삼투성 이뇨를 일으켰을 때 모두 소변량이 크게 증가하고 혈중 바소프레신 농도는 증가하지만 포도당과 NaCl에 의한 삼투성 이뇨시에는 속수질의 UT-A1은 증가하고 바깥 수질의 UT-A2와 UT-B는 변하지 않거나 감소하는 반면, 요소에 의한 삼투성 이뇨시에는 바깥 수질의 UT-A2와 UT-B는 증가하고 속수질의 UT-A1은 큰 변화가 없었다. 이 상의 결과에서 UT-A1은 소변의 요소 농도가 감소하였을 때 이를 보상하기 위하여 증가되며, 반대로 UT-A2와 UT-B는 속수질 말단부로부터 상행골은혈관을 타고 올라오는 요소의 양이 증가됨에 따라 요소가 신장을 빠져나가 전신순환으로 들어가는 것을 막고 신장내 요소 재순환을 높이기 위하여 증가함을 알 수 있었다[29].

### 참 고 문 헌

1) Kuhn W, Ryffel K. Herstellung konzentrierter Lösungen aus verdünnten durch bloße Membranwirkung. Ein Modellversuch

zur Funktion der Niere. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 1942;276:145-78.

2) Nishimura H, Koseki C, Imai M, Braun EJ. Sodium chloride and water transport in the thin descending limb of Henle of the quail. Am J Physiol 1989;257:F994-1002.

3) Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. Kidney Int 1972;2:214-23.

4) Stephenson JL. Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system. Kidney Int 1972;2:85-94.

5) Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 2002;82:205-44.

6) Wade JB, Lee AJ, Liu J, Ecelbarger CA, Mitchell C, Bradford AD, et al. UT-A2: a 55 kDa urea transporter protein in thin descending limb of Henle's loop whose abundance is regulated by vasopressin. Am J Physiol 2000;278:F52-62.

7) Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, Miyazaki H, Ko SB, Hayama A, et al. Overt Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. Nature Genet 1999;21:95-8.

8) Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, Lytton J, Lee W-S, Hediger MA, et al. Molecular cloning, primary structure and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. J Biol Chem 1994;269:17713-22.

9) Yoshikawa M, Uchida S, Yamauchi A, Miyai A, Tanaka Y, Sasaki S, et al. Localization of rat CLC-K2 chloride channel mRNA in the kidney. Am J Physiol 1999;276:F552-8.

10) Ho K, Nichols CG, Lederer WJ, Lytton J, Vassilev PM, Kanazirska MV, et al. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. Nature 1993;362:31-8.

11) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro

- A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalcaemia, is caused by mutations in the Na-K-Cl cotransporter NKCC2. *Nature Genet* 1996;13:183-8.
- 12) Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, ROMK. *Nature Genet* 1996;14:152-6.
  - 13) Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nature Genet* 1997;17:171-8.
  - 14) Brown D, Katsura T, Gustafson CE. Cellular mechanisms of aquaporin trafficking. *Am J Physiol* 1998;275:F328-31.
  - 15) Knoers NVAM, Deen PM. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1146-52.
  - 16) Sands JM, Timmer RT, Gunn RB. Urea transporters in kidney and erythrocytes. *Am J Physiol* 1997;273:F321-39.
  - 17) Sands JM. Molecular approaches to urea transporters. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2795-806.
  - 18) Bankir Lise, Bouby N, Trinh-Trang-Tan M-M, Ahloulay M, Promeneur D. Direct and indirect cost of urea excretion. *Kidney Int* 1996;49:1598-607.
  - 19) Kaplan AA, Khon OF. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol* 1992;12:49-54.
  - 20) Bagnasco SM. Gene structure of urea transporters. *Am J Physiol* 2003;284:F3-10.
  - 21) Zhang C, Sands JM, Klein JD. Vasopressin rapidly increases phosphorylation of UT-A1 urea transporter in rat IMCDs through PKA. *Am J Physiol* 2002;282:F85-F90.
  - 22) Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA. Vasopressin effects on urea and H<sub>2</sub>O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol* 1987;253:F823-32.
  - 23) Inoue T, Terris J, Ecelbarger CA, Chou CL, Nielsen S, Knepper MA. Vasopressin regulates apical targeting of aquaporin-2 but not of UT1 urea transporter in renal collecting duct. *Am J Physiol* 1999;276:F559-66.
  - 24) Shayakul C, Smith CP, Mackenzie HS, Lee WS, Brown D, Hediger MA. Long-term regulation of urea transporter expression by vasopressin in Brattleboro rats. *Am J Physiol* 2000;278:F620-7.
  - 25) Bardoux P, Ahloulay M, Maout SL, Bankir L, Trinh-Trang-Tan MM. Aquaporin-2 and urea transporter-A1 are up-regulated in rats with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:637-45.
  - 26) Kim DU, Sands JM, Klein JD. Changes in renal medullary transport proteins during uncontrolled Diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 2003;285:F303-9.
  - 27) Brooks DD, Nutting DF, Crofton JT, Share L. Vasopressin in rats with genetic and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 1989;38:54-7.
  - 28) Kim DU, Sands JM, Klein JD. Role of vasopressin in diabetes mellitus-induced changes in medullary transport proteins involved in urine concentration in Brattleboro rats. *Am J Physiol* 2004;286:F760-6.
  - 29) Kim DU, Klein JD, Sandy Racine, Brian P. Murrell, Sands, JM. Urea may regulate urea transporter protein abundance during osmotic diuresis. *Am J Physiol* 2005;288:F188-97.