

## 소변농축과 장력 스트레스에 대한 콩팥 수질 세포들의 적응

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김 동 언

= Abstract =

### Urine Concentration and the Adaptation of Renal Medullary Cells to Hypertonicity

Dong Un Kim, M.D.

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

Hypertonicity(hyponatremia) of extracellular fluid causes water movement out of cells, while hypotonicity(hyponatremia) causes water movement into cells, resulting in cellular shrinkage or cellular swelling, respectively. In most part of the body, the osmolality of extracellular fluid is maintained within narrow range(285-295 mOsm/kgH<sub>2</sub>O) and some deviations from this range are not problematic in most tissue of the body except brain. On the other hand, the osmolality in the human renal medulla fluctuates between 50 and 1,200 mOsm/kgH<sub>2</sub>O in the process of urine dilution and concentration. The adaptation of renal medullary cells to the wide fluctuations in extracellular tonicity is crucial for the cell survival. This review will summarize the mechanisms of urine concentration and the adaptation of renal medullary cells to the hypertonicity, which is mediated by TonEBP transcription factor and its target gene products(UT-A1 urea transporter etc.). (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2007;11:145-151)

**Key Words :** Hypertonicity, Urine concentration, TonEBP transcription factor, UT-A1 urea transporter

### 서 론

고나트륨혈증은 세포내액을 세포 밖으로 이동시켜 세포의 수축을 일으키고, 반대로 저나트륨혈증은 세포외액을 세포 안으로 이동시켜 세포의 팽창을 일으킨다[1]. 뇌세포의 경우 세포의 팽창이나 수축은 경련이나 뇌교의 수초용해(myelolysis) 등 심각한 문제를 일으키며[2] 다른 세포들도 장

기적으로 볼 때 생존이 불가능하다. 따라서 세포들은 세포 밖의 장력 변화에 대하여 세포의 용적 변화를 최소한으로 하기 위한 반응이 일어난다. 이 글에서는 세포들이 장력 변화에 적응을 하는 기전에 대해서 알아본다. 특히 콩팥 수질 간질(renal medullary interstitium)의 경우 소변을 희석 또는 농축시키는 과정에서 삼투질농도가 50-1,200 mOsm/kgH<sub>2</sub>O의 범위를 오르내리는데 콩팥 수질의 세포들은 어떻게 이런 큰 범위의 삼투질농도와 장력 변화에 적응을 하는지 살펴보고자 하겠다.

접수 : 2007년 9월 28일, 승인 : 2007년 10월 6일  
책임저자 : 김동언, 경기 의정부시 금오동 65-1  
가톨릭의대 의정부성모병원 소아과  
Tel : 031)820-3580 Fax : 031)821-3108  
E-mail : dukim@catholic.ac.kr

## 본 론

### 1. 삼투질농도와 장력

체액에 존재하는 모든 입자를 삼투질(osmolyte)이라 하고 체액 1 kg 안에 존재하는 삼투질의 개수를 삼투질농도(osmolality)라고 한다. 체액의 삼투질농도는 285-295 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 정도이며 세포외액의 경우 삼투질의 대부분이 Na와 그에 상응하는 음이온으로 구성되므로 대략(2×[Na])로 생각하면 된다.

장력(tonicity)이라는 용어는 두 구획(compartment) 사이의 삼투질농도의 차이로서 삼투질농도가 높은 쪽을 고장성(hypertonic)이라고 하고, 낮은 쪽을 저장성(hypotonic)이라고 하며 저장성 구획에서 고장성 구획으로 물이 이동한다. 양 구획의 삼투질농도에 차이가 없으면 서로 등장성(isotonic)이며 물의 이동은 없다. 반트 호프의 법칙(vant Hoffs law)에 의해 삼투질농도를 삼투압(mmHg)으로 환산할 수가 있는데 대략 1 mOsm/kgH<sub>2</sub>O의 삼투질농도는 20 mmHg의 삼투압을 갖게 된다. 예를 들어 세포외액의 Na 농도가 10 mEq/L 증가하면 삼투질농도는 20 mOsm/kgH<sub>2</sub>O가 증가하게 되고 약 400 mmHg의 삼투압 차이가 생겨서 물이 세포로부터 빠져나가면서 세포는 수축된다. 반대로 세포외액의 Na 농도가 감소하면 물이 세포내로 이동하여 세포는 팽창된다.

### 2. 장력 변화에 대한 세포의 반응

세포외액의 나트륨 농도가 증가하여 세포외액이 고장성이 되면 세포는 물이 빠져나가는 것을 막기 위해 세포내의 삼투질농도를 높이려는 반응이 일어나는데 콩팥 수질 세포의 경우 세포 내에 축적되는 물질로는 myo-inositol, betaine, sorbitol, taurine, glycerphosphoryl choline 등이 알려져 있다. 이중 myo-inositol, betaine, taurine은 각각 sodium/myo-inositol cotransporter(SMIT),

sodium/chloride/betaine cotransporter(BGT1), sodium/chloride/taurine cotransporter(TauT)에 의해 세포 밖에서 세포내로 능동적으로 운반된다. 한편 sorbitol은 aldose reductase(AR)에 의해 포도당(glucose)으로부터 생산되며 glycerphosphoryl choline은 분해(degradation)가 감소한다[3-5].

이러한 반응들은 SMIT, BGT1, TauT, AR 등의 유전자가 공통으로 갖고 있는 cis-element, 즉 tonicity responsive enhancer(TonE)에 TonEBP (TonE binding protein)라는 단백질이 결합하면서 이들 단백질의 전사(transcription)가 증가됨으로써 시작된다[6-8]. 반대로 세포 밖의 장력이 감소할 경우 TonEBP의 활성도도 감소하여 세포 내 삼투질농도를 줄임으로써 세포의 팽창을 방지한다[9]. 최근 TonEBP<sup>-/-</sup> 생쥐(mouse)가 개발되었는데 이들로부터 얻은 세포들은 고장성(hypertonicity)에 적응하지를 못했으며 콩팥수질의 심한 위축(atrophy)를 보였다. 또한 콩팥 수질에서 SMIT, AR, TauT, BGT1 mRNA의 발현이 심각하게 줄어들었으며 높은 수준의 세포자멸사(apoptosis)를 보였다[10]. 이러한 결과들은 TonEBP가 고장성에 반응하여 세포내에 삼투질을 축적함으로써 세포가 생존하는데 꼭 필요하다는 것을 의미한다.

한편 뇌세포(neuron)에도 TonEBP는 풍부히 존재하며 고나트륨혈증에 반응하여 그 양이 증가한다. 또한 SMIT가 뇌에서 발현되는 것으로 보아 myo-inositol이 고장성에 반응하여 뇌세포 내에 축적되는 삼투질 중 하나일 것으로 생각된다[11].

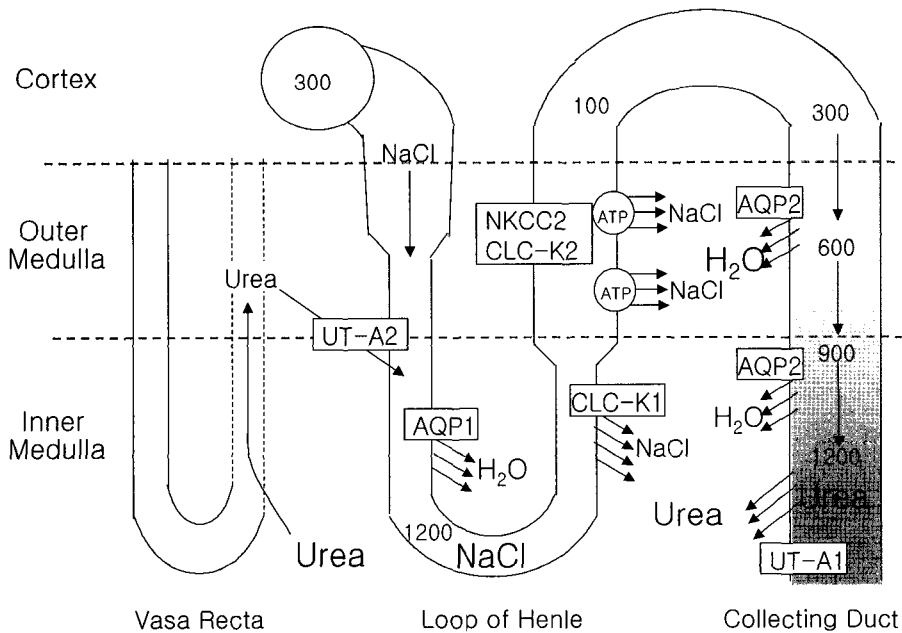
### 3. 소변의 희석과 농축

#### 1) 소변의 희석과 농축에 의한 체액 삼투질농도의 조절

세포외액의 삼투질농도(Na 농도)가 증가된 경우 이를 정상화시키기 위해서 외부로부터 물을 섭취하는 방법이 있지만, 물을 구할 수 없을 경우에는 몸 안에서 자체적으로 자유수분을 구해야 하는데 소변을 농축시킴으로써 가능하다. 반대로 세포외액이 저장성일 경우에는 자유수분을 버려야 하

는데 소변을 희석시킴으로서 가능하다. 사구체에서 보우만 주머니로 갖 여과된 여과액의 삼투질농도는 혈장의 삼투질농도와 같은 300 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 정도이다. 그러나 이 여과액이 신세뇨관을 거쳐서 집합관 말단을 지나 최종 소변이 되었을 때의 삼투질농도는 50-1,200 mOsm/kgH<sub>2</sub>O로서 혈장의 삼투질농도보다 낮아질 수도 있고 높아질 수도 있다. 소변의 삼투질농도가 혈장의 삼투질농도보다 낮으면 희석뇨(diluted urine)라고 하고 높으면 농축뇨(concentrated urine)라고 하며 희석뇨, 농축뇨가 만들어지는 기전은 다음과 같다(Fig. 1). 헨레고리의 굵은상행각(thick ascending limb)은 물은 그대로 둔 채 NaCl을 능동적으로 재흡수하므로 주변 간질의 장력은 증가되는 반면 세뇨관 내

부의 삼투질농도는 감소하여 피질의 원위 굽슬 세뇨관(distal convoluted tubule)에 도달하였을 때 소변의 삼투질농도는 50-100 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 정도의 희석뇨 상태가 된다. 이 때, 우리 몸이 혈장의 삼투질농도가 낮은 상태이면 뇌하수체에서 항이뇨호르몬(바소프레신)이 분비되지 않으므로 피질 및 수질 집합관의 수분통로(aquaporin-2)가 모두 닫힘으로써 희석뇨를 보게 되는데 이는 자유수분을 버림으로써 낮았던 혈장 삼투질농도를 다시 높이는 결과를 가져온다. 반면에 혈장의 삼투질농도가 높은 상태이면 바소프레신이 분비되어 수분통로(aquaporin-2)가 열리고 피질 집합관을 지나면서 소변의 삼투질농도는 다시 300 mOsm/kgH<sub>2</sub>O까지 상승하고 수질 집합관을 지나면서 고장성인 간



**Fig. 1.** Diagram illustrating urine concentration mechanism. The ascending limb of Henle is not permeable to water but thick ascending limb actively reabsorbs NaCl through Na-K-2Cl cotransporter(NKCC2) and CLC-K2 chloride channel, resulting in the increase of the medullary interstitial tonicity and the dilution of the luminal fluid. The diluted luminal fluid is excreted as it is in the absence of vasopressin, while it is concentrated in the presence of vasopressin, which causes the opening of water channels(aquaporin-2) in the renal collecting ducts, allowing the reabsorption of water from collecting duct lumen to the hypertonic medullary interstitium. The passive transport of NaCl in the thin ascending limb through CLC-K1 chloride channel is possible when high concentration of urea is present in the inner medullary interstitium. Intrarenal recycling of urea through UT-A1 and UT-A2 maintains high urea concentration in the deep inner medullary interstitium.

질로 물이 빠져나가 소변의 삼투질농도는 수질 아래쪽으로 갈수록 점점 높아지는데 이를 대항류증폭(countercurrent multiplication) 기전이라고 한다[12].

## 2) 소변 농축의 의미

소변 농축이란 신세뇨관으로부터 용질은 그대로 둔 채 물만 재흡수하여 소변의 삼투질농도를 높이는 과정을 말한다. 만약 소변이 농축도, 희석도 되지 않는다면 소변의 삼투질농도(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. 사막에 사는 동물들은 소변의 삼투질농도를 5,000 mOsm/kgH<sub>2</sub>O 이상으로 높일 수 있는데 이 경우 1,200 mOsm의 용질을 배설하는데 물이 250 mL 이하로 필요하며 이 정도의 물은 탄수화물이나 지방이 산화될 때 생겨나는 물로서도 충당이 가능하다. 따라서 물을 따로 마시지 않아도 음식만 먹어서도 생존이 가능한 것이다.

## 3) 포유류에서의 소변 농축 기전

고전적 대항류 증폭기전은 헨레 고리의 오름부분이 모두 굵은상행각(thick ascending limb)으로 구성되어 있는 조류 이하에서는 훌륭하게 적용이 된다[13]. 그러나 포유류의 경우 헨레 고리의 오름부분이 바깥 수질(outer medulla) 부위는 굵은상행각으로 구성되어 있으나, 속수질(inner medulla) 부위는 가는상행각(thin ascending limb)으로 구성되어 있으며 바깥 수질의 굵은상행각 세포는 꼭대기쪽에 Na-K-2Cl cotransporter[14], 기저외측쪽에 CLC-K2 염소통로(chloride channel)[15]와 함께 유난히 많은 양의 Na-K ATPase가 존재하여 NaCl을 능동적으로 재흡수 하지만, 속수질의 가는상행각에서는 NaCl의 능동적 흡수 기전이 없

으므로 속수질에서의 소변 농축 기전을 설명하기 위해서는 보완이 필요하다. 포유류의 소변 농축 기전은 Kokko와 Rector[16] 그리고 Stephenson[17]이 제시한 수동적 대항류증폭 기전(passive countercurrent multiplication mechanism)으로 설명할 수 있는데 이 모델은 속수질의 가는상행각 내부에 높은 농도로 존재하는 NaCl과 균형을 맞출 수 있도록 주변 속수질 간질에 높은 농도의 요소(urea)를 필요로 한다. 속수질 간질의 요소는 말단 집합관의 UT-A1 요소운반체(urea transporter)를 통하여 공급되며, 곧은상행혈관(ascending vasa recta)를 타고 올라가는 도중에 가는하행각(descending thin limb)의 UT-A2 요소운반체를 통하여 세뇨관 내로 분비되어 집합관까지 온 후 다시 UT-A1 요소운반체를 통하여 속수질 간질로 들어오는 콩팥내 재순환(intrarenal urea recycling)을 통하여 속수질 간질 내에 높은 농도로 유지된다[18]. 가는상행각도 굵은상행각과 마찬가지로 물에는 불투과적이면서 NaCl에는 대단히 투과성이 높는데 그 이유는 수분 통로는 존재하지 않는 반면 염소 통로인 CLC-K1이 존재하기 때문이며[19], 이러한 조건 하에서 가는상행각 내부에 고농도로 존재하는 NaCl은 나오려 할 것이고 속수질 간질에 고농도로 존재하는 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. 결국 포유류의 경우 바깥 수질의 굵은상행각에서 일어난 NaCl의 능동적 재흡수에 의하여 간접적으로 속수질 간질에 요소가 축적되어 소변의 농축이 진행되는 것이다(Fig. 1).

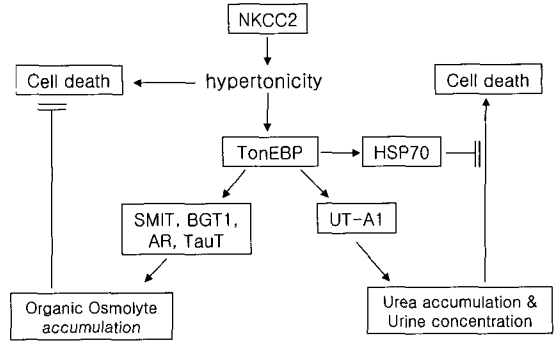
## 4. 소변 농축에서 속수질 요소의 역할과 TonEBP에 의한 요소운반체의 조절

조류 이하 동물의 소변 농축에는 NaCl과 물만이 관여하는 반면에, 포유류의 소변 농축에는 NaCl, 물, 요소 세가지 물질이 관여하며 소변 농

축 능력이 조류에 비하여 월등히 뛰어나다.

탈수 시에 콩팥은 소변을 농축시키기 위해 소변의 삼투질농도는 최대한 높여야 하지만 그로 인하여 주변 세포들이 받게 되는 장력 스트레스를 가 능하다면 줄여야 할 것이다. 그렇다면 소변 농축에 있어서 요소의 역할은 다음과 같이 말할 수 있다. 원래 300 mOsm/kgH<sub>2</sub>O였던 소변을 1,200 mOsm/kgH<sub>2</sub>O까지 증가시키는 방법으로 헨레 고리의 상행각에서 NaCl의 능동적 운반에만 의지한다면 이에 필요한 에너지도 클뿐더러 주변 세포들이 900 mOsm/kgH<sub>2</sub>O의 장력 스트레스를 받게 되고 그만큼 많은 삼투질을 세포내에 축적해야 한다. 만약 세포 밖과 안을 자유롭게 드나들며 평형을 이루는 요소가 속수질에 있을 경우 같은 삼투질농도를 달성함에 있어서 요소가 차지하는 부분만큼 NaCl로 인한 장력 스트레스는 줄어드는 것이다[20, 21]. 앞에서 언급한 데로 속수질 요소의 공급원은 말단 집합관에서 요소운반체 UT-A1을 통하여 재흡수된 것으로서 UT-A1 역시 TonEBP 전사인자의 조절을 받는다. UT-A1의 촉진자(promoter)는 5 flanking region에 존재하며 그 위에 tonicity responsive enhancer(TonE)를 포함하고 있다 [22]. 그리고 소변 농축 능력은 출생 후에 발달되기 시작하는데 생쥐를 통한 실험에서 출생 전후에 굵은상행각의 Na-K-2Cl cotransporter의 발현이 가장 먼저 보이고, 그 다음 TonEBP, 그리고 그 이후에 aldose reductase와 UT-A1이 발현됨이 보고되었다[23].

한편 콩팥의 속수질에는 피질에 비하여 20배 이상의 heat shock protein 70(HSP70)이 존재하는데 HSP70의 전사(transcription) 또한TonEBP가 HSP70의 촉진자를 자극함으로써 이루어진다[24]. 고농도의 요소는 세포사(cell death)를 일으키는 데, 세포에 열 또는 장력을 미리 가하여 HSP70의 발현을 증가시켰을 경우 고농도 요소 환경에서 세포의 생존율이 크게 상승되었다[25]. 이러한 결과는 콩팥 수질에서 TonEBP 가 HSP70을 발현시켜 고농도의 요소로부터 세포를 보호하는 기능이 있



**Fig. 2.** Renal Physiology of TonEBP. NKCC2 drives accumulation of salt in the medullary interstitium. Resulting hypertonicity stimulates TonEBP. Stimulation of SMIT, BGT1, AR, and TauT leads to cellular accumulation of organic osmolytes, and protection from the deleterious effects of hypertonicity. Stimulation of UT-A1 leads to accumulation of urea in the renal medulla. The increased expression of HSP70 protects cells from the harmful effects of high urea in the renal medulla(Adapted from Jeon US et al. Acta Physiol 2006;187:241-7).

음을 의미한다.

## 결 론

콩팥 속수질의 세포들은 세포 밖의 장력이 증가 할 경우 SMIT, BGT1, TauT, AR 등의 유전자 상의 tonicity responsive enhancer(TonE)에 TonEBP가 결합함으로써 이들 유전자가 활성화되고 결과적으로 세포 내에 myo-inositol, betaine, taurine, sorbitol 등의 물질이 축적됨으로써 세포의 수축을 방지한다. 또한 TonEBP는 말단 속수질 집합관 세포의 요소운반체 UT-A1을 활성화시켜서 집합관으로부터 속수질 간질로 요소를 운반하여 속수질의 요소 농도를 높이는데 이는 속수질의 삼투질농도는 높이면서(소변을 더욱 농축시키면서) 속수질 세포들의 NaCl에 의한 장력 스트레스는 감소시키는 결과를 갖고 온다. 한편 HSP70의 발현도 증가하여 고농도의 요소에 의한 세포 손상으로부터 세포를 보호한다(Fig. 2).

### 참 고 문 헌

- 1) Gullans SR, Verbalis JG. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. *Annu Rev Med* 1993;44:289-301.
- 2) Laurenco R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
- 3) Yancey PH, Clark ME, Hand SC, Bowlus RD, Somero GN. Living with water stress: evolution of osmolyte system. *Science* 1982; 217:1214-22.
- 4) Garcia-Perez A, Burg MB. Renal medullary organic osmolytes. *Physiol Rev* 1991;71:1081-115.
- 5) Sone M, Ohno A, Albrecht GJ, Thrau K, Beck F. Restoration of urine concentrating ability and accumulation of medullary osmolytes after chronic diuresis. *Am J Physiol* 1995;269:F480-90.
- 6) Miyakawa H, Woo SK, Chen CP, Dahl SC, Handler JS, Kwon HM. Cis- and trans-acting factors regulating transcription of the BGT1 gene in response to hypertonicity. *Am J Physiol* 1998;274:F753-61.
- 7) Miyakawa H, Woo SK, Dahl SC, Handler JS, Kwon HM. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a Rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 2538-42.
- 8) Dahl SC, Handler JS, Kwon HM. Hypertonicity-induced phosphorylation and nuclear localization of the transcription factor TonEBP. *Am J Physiol* 2001;280:C248-53.
- 9) Woo SK, Dahl SC, Handler JS, Kwon HM. Bidirectional regulation of tonicity-responsive enhancer binding protein in response to changes in tonicity. *Am J Physiol* 2000;278: F1006-12.
- 10) Go WY, Liu X, Roti MA, Liu F, Ho SN. NFAT5/TonEBP mutant mice define osmotic stress as a critical feature of the lymphoid microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10673-8.
- 11) Loyher ML, Muttin M, Woo SK, Kown HM, Tappaz ML. Transcription factor TonEBP which transactivates genes is expressed and upregulated following acute systemic hypertonicity in neurons in brain. *Neuroscience* 2004;124:89-104.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* 1972;2:214-23.
- 17) Stephenson JL. Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system. *Kidney Int* 1972;2:85-94.
- 18) Sands JM. Molecular approaches to urea transporters. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2795-806.
- 19) 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.
- 20) Zhang Z, Tian W, Cohen DM. Urea protects from the proapoptotic effect of NaCl in renal medullary cells. *Am J Physiol* 2000;279:F345-52.
- 21) Santos BC, Chevaile A, Hebert M-J, Zaga-jeski J, Gullans SR. A combination of NaCl and urea enhances survival of IMCD cells to

- hyperosmolality. *Am J Physiol* 1998;274:F1167-73.
- 22) Nakayama Y, Peng T, Sands JM, Bagnasco SM. The TonE/TonEBP pathway mediates tonicity-responsive regulation of UT-A urea transporter expression. *J Biol Chem* 2000; 275:38275-80.
- 23) Lee HW, Kim WY, Song HK, Yang CW, Han KH, Kwon HM, Kim J. Sequential expression of NKCC2, TonEBP, aldose reductase, and urea transporter-A in developing mouse kidney. *Am J Physiol* 2007;292:F269-77.
- 24) Woo SK, Dahl SC, Handler JS, Kwon HM. TonEBP/NFAT5 stimulates transcription of HSP70 in response to hypertonicity. *Mol Cell Biol* 2002;22:5753-60.
- 25) Neuhofer W, Lagmayr K, Fraek ML, Beck FX. Regulated overexpression of heat shock protein 72 protects Mardin-Darby canine kidney cells from the detrimental effects of high urea concentrations. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2565-71.