

요로폐쇄 신장에서 암모니아 운반체의 역할

이화여자대학교 의학전문대학원 해부학교실

한 기 환

Role of Ammonia Transporters in the Kidney with Ureteral Obstruction

Ki-Hwan Han

Department of Anatomy, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Recent studies have identified a new family of ammonia transporters, Rh B glycoprotein (Rhbg) and Rh C glycoprotein (Rhcg). Rhbg and Rhcg are expressed in the collecting duct system of the kidney. Although it remains controversial whether Rhbg contributes to renal ammonia transport, Rhcg expression parallels ammonia excretion in a variety of experimental models. Kim et al. made an animal model of unilateral ureteral obstruction and demonstrated a decrease in urinary ammonia excretion. Immunohistochemistry with quantitative morphometric analysis revealed that total intensity of Rhcg expression significantly decreased in the obstructed kidney, but did not change in the non-obstructed kidney. These results suggest that decreased Rhcg is likely to cause for the impaired renal ammonia excretion in unilateral ureteral obstruction. (Korean J Med 2014;86:442-443)

Keywords: Ammonia; Collecting duct; Ureteral obstruction

신장은 소변을 통해 암모니아를 비롯한 체내의 노폐물을 배설한다[1]. 신장 질환으로 인한 암모니아 배설의 장애는 치명적인 합병증을 유발할 수 있다.

신장에서 암모니아 대사는 다소 복잡한 합성, 분비, 재흡수 및 배설 과정을 거친다[1,2]. 간략히 설명하면 암모니아는 신장의 근위세관(proximal tubule) 세포에서 글루타민(glutamine)의 분해 과정을 통해 합성된다. 글루타민 운반체(glutamine transporter SN1)에 의해 혈액에서 근위세관 세포 내로 운반된 글루타민은 미토콘드리아에서 글루타민 분해효소(glutaminase I)에 의해 글루타메이트(glutamate)와 암모니아로 분해

된다. 글루타메이트는 다시 글루타메이트 탈수소효소(glutamate dehydrogenase)에 의해 알파-케토글루타레이트(α -ketoglutarate)와 암모니아가 된다. 글루타메이트가 글루타민 합성효소(glutamine synthetase)에 의해 글루타민으로 전환(glutamate + $\text{NH}_4^+ \leftrightarrow \text{glutamine}$)되면 다시 암모니아 분자가 제거될 수 있다[2]. 근위세관에서 합성된 암모니아는 내강으로 분비되어 소변으로 배설되는 과정을 거친다. 근위세관에서 분비된 암모니아는 헨레고리의 굵은오름부위(thick ascending limb of the loop of Henle)에서 재흡수되어 신장수질의 사이질로 축적된다. 사이질에 축적되었던 암모니아는 집합관(collecting

Correspondence to Ki-Hwan Han, M.D., Ph.D.

Department of Anatomy, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-ku, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-5713, Fax: +82-2-2650-5711, E-mail: khhan@ewha.ac.kr

*This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2011-0016068, 2013R1A1A2058028).

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

duct)에서 다시 내강으로 분비되어 최종적으로 소변으로 배설된다[1,2].

집합관은 신장에서 암모니아가 분비되는 최종 장소이기 때문에 암모니아의 배설 조절에 중요한 역할을 담당하고 있다. 암모니아 분자는 수용액에서 암모니아 가스(NH_3)와 암모늄 이온(NH_4^+)의 두 가지 형태로 존재하며 가스 형태로 전환되면 별다른 운반체가 없어도 되는 것으로 여겨졌다. 전통적인 가설에서 암모니아 가스는 확산에 의해 집합관 세포막을 자유롭게 통과하고 내강에서 분비된 산(H^+)과 결합하여 이온 형태로 전환된 후에는 역방향으로의 세포막 통과가 저지되어 소변으로 배설된다는 이론이 지배적이었다[1].

일부 식물과 미생물은 대기 중의 질소로부터 암모니아를 합성하는 능력이 있으며 또한 특이한 운반체를 통해 토양에서 암모니아를 직접 흡수할 수 있다. Marini 등은 식물(Amt 단백질)과 효모(Mep 단백질)로부터 암모니아 운반능력이 있는 단백질들을 발견하였으며 이후 사람을 비롯한 포유동물(Rh 단백질)에도 이들 단백질과 유사한 암모니아 운반체가 존재하는 것이 증명되었다[3-7]. 암모니아 운반체들의 분자 구조는 세포막에서 좁은 채널을 형성하며, NH_4^+ 이온보다 가스 형태인 NH_3 를 선택적으로 통과시킨다[3,8].

포유동물의 암모니아 운반체는 적혈구항원인 Rh인자와 관련이 있는 당단백질로 현재까지 세 가지 다른 아형이 보고되었다. Rh A glycoprotein (Rhag)은 적혈구에 국한되어 발현하는 반면, Rh B glycoprotein (Rhbg)과 Rh C glycoprotein (Rhcg)은 신장을 비롯한 간, 폐, 뇌, 피부, 정소, 난소 등 다양한 장기에서 암모니아 대사와 관련된 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각되고 있다[3].

신장에서 암모니아 운반체 Rhbg와 Rhcg는 암모니아가 최종적으로 배설되는 집합관에 위치하며 소변의 암모니아 배설과 비례하여 발현이 조절된다[2,3,5-7]. 예를 들어 흰쥐에 염산을 투여하여 대사성산증을 유발하면 소변의 암모니아 배설이 크게 증가하고 이와 비례하여 신장의 Rhcg 단백질 발현이 증가한다[2]. Rhcg의 유전적 결손은 산-분비 장애 및 이와 관련된 불임을 유발한다[9]. 이번 호에 실린 연구에서 Kim 등[10]은 일측 요로폐쇄가 소변의 암모니아 배설을 저

해하고 집합관에서 Rhcg의 면역반응성을 감소시키는 것을 증명하였다. 신장 질환에서 암모니아 운반체의 역할에 관한 연구는 아직 초동 단계이다. Kim 등[10]의 연구는 일측 요로 폐쇄로 인한 신장의 산-분비 장애 질환에서 암모니아 운반체 Rhcg가 중요한 역할을 수행하고 있음을 시사하고 있다.

중심 단어: 암모니아, 집합관, 요로 폐쇄

REFERENCES

1. Weiner ID, Verlander JW. Role of NH_3 and NH_4^+ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F11-23.
2. Han KH. Mechanisms of the effects of acidosis and hypokalemia on renal ammonia metabolism. *Electrolyte Blood Press* 2011;9:45-49.
3. Han KH, Kim HY, Weiner ID. Expression of rh glycoproteins in the Mammalian kidney. *Electrolyte Blood Press* 2009;7:14-19.
4. Marini AM, Matassi G, Raynal V, André B, Cartron JP, Chérif-Zahar B. The human Rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast. *Nat Genet* 2000;26:341-344.
5. Eladari D, Cheval L, Quentin F, et al. Expression of RhCG, a new putative $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ transporter, along the rat nephron. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1999-2008.
6. Han KH, Croker BP, Clapp WL, et al. Expression of the ammonia transporter, rh C glycoprotein, in normal and neoplastic human kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2670-2679.
7. Han KH, Lee HW, Handlogten ME, et al. Expression of the ammonia transporter family member, Rh B Glycoprotein, in the human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F972-981.
8. Khademi S, O'Connell J 3rd, Remis J, Robles-Colmenares Y, Miercke LJ, Stroud RM. Mechanism of ammonia transport by Amt/MEP/Rh: structure of AmtB at 1.35 Å. *Science* 2004;305:1587-1594.
9. Biver S, Belge H, Bourgeois S, et al. A role for Rhesus factor Rhcg in renal ammonium excretion and male fertility. *Nature* 2008;456:339-343.
10. Kim SJ, Kim HY, Choi JH, et al. Renal expression of ammonia transporter in rat with unilateral ureteral obstruction. *Korean J Med* 2014;86:444-452.