

SOLUNUMSAL ASİDOZLU SIÇANLARDA BÖBREK KORTİKAL TOPLAYICI KANAL İNTERKALATE HÜCRELERDEKİ ULTRASTÜRÜKTÜREL DEĞİŞİKLİKLER *

İsmail SEÇKİN, Bülent URULUER, Mümin UZUNALAN, Sibel KÖKTÜRK, Meltem KURUŞ, Güngör ŞATIROĞLU

Background and design.- Recent studies on cortical collecting tubules have supported that type- A intercalated cells have a H^+ -ATPase in apical membrane and a Cl^- / HCO_3^- exchanger in basolateral membrane and thus secrete H^+ and reabsorb HCO_3^- while type- B intercalated cells have a Cl^- / HCO_3^- exchanger in apical membrane and a H^+ -ATPase in basolateral membrane and thus they secrete HCO_3^- and reabsorb H^+ . In our study we aimed to investigate the ultrastructural changes in different intercalated cells in cortical collecting tubules of rat's kidney with 12 and 24 hours respiratory acidosis.

Results.- In the type A intercalated cells of rats with 12 and 24 hours respiratory acidosis, apical tubulo vesicles decreased in number while mitochondria, number and length of microvilli increased. In type B intercalated cells of 12 hours respiratory acidosis group there were no prominent ultrastructural changes. However, in 24 hours respiratory acidosis group, we observed an increased traffic of vesicles towards the apical pole of type B intercalated cells. Mitochondrial density was also increased.

Conclusion.- Our finding on the type A intercalated cells have supported the previous studies while the finding on type B intercalated cells were controversial. As a conclusion we thought that type B intercalated cells showed morphological alterations reflecting changes in functional characteristic in response to chronic respiratory acidosis (24 hours), in addition to ultrastructural changes in type A intercalated cells.

Seçkin İ, Uruluer B, Uzunalan M, Köktürk S, Kuruş M, Şatiroğlu G. Ultrastructural changes of respiratory acidosis in rat cortical collecting tubule intercalated cells. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 110-117.

Kortikal toplayıcı kanallar (KTK) asit/baz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar.^{1,2} Fizyolojik çalışmalar bu toplayıcı kanal (TK) segmentinin organizmanın asit/baz durumuna bağlı olarak H^+ ve HCO_3^- sekret ve reabsorbe ettiğini göstermektedir.^{3,4} Yakın yıllarda yapılan çalışmalarda bu zıt transport işleminde bu segmente yerleşmiş yüksek karbonik anhidraz 2 aktivitesine sahip interkalate hücrelerin A (A-ICH) ve B (B-ICH) olmak üzere iki subtipinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. A-ICH'ler TK'nın kortikal, dış medullar ve iç medullanın 1/3 başlangıç kısmında bulunmaktadır. Bu hücrelerin H^+ sekresyonu ve HCO_3^- reabsorbsiyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{2,5,6,7} İmmünohistokimyasal ve morfolojik çalışmalarda bir apikal H^+ -ATPaz ve basolateral $Cl^- /$

HCO_3^- değişimciye sahip olduğu^{2,8,9}, geniş yüzeyli apikal hücre membranında mikrovilli, apikal sitoplazma içinde de birçok spesifik tubulo-veziküler yapılar ve mitokondri içerdiği gösterilmiştir.^{10,11} Apikal membranın ve tubulo-veziküllerin sitoplazmik yüzeyi iri başlı "stud" denilen elektron dens yapılarla örtülmüştür. İmmünohistokimyasal çalışmalar stud'larda H^+ -ATPaz varlığını göstermiştir.^{10,12} Böylelikle stud'ların üriner asidifikasyondan sorumlu H^+ pompasının bir parçası olduğu düşünülmektedir. Yine immünohistokimyasal çalışmalarda Cl^- / HCO_3^- değişimcinin eritrosit band-3 proteine benzer olduğu gösterilmiştir. Bu değişimci bu hücrelerde multiveziküler cisimcik ve basolateral membranda bulunmaktadır.¹³

* **Anahtar Kelimeler:** Kortikal toplayıcı kanal, İnterkalate hücre, ultrastrüktür, asidoz, mikrovilli, tubulovezikül; **Keywords:** Cortical collecting tubule, intercalated cell, ultrastructure, respiratory acidosis, microvilli, tubulovesicle; **Alındığı Tarih:** 18 Ekim 2001; Prof. Dr. İsmail Seçkin, Dr. Bülent Uruluer, Arş. Grv. Mümin Uzunalan, Arş. Grv. Sibel Köktürk, Dr. Meltem Kuruş, Prof. Dr. Güngör Şatiroğlu: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; İstanbul. 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

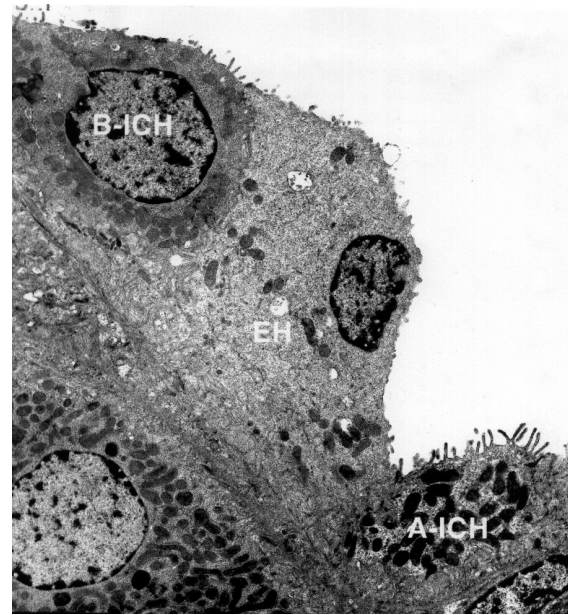
B-ICH'ler TK'nın yalnızca KTK segmentinde bulunurlar.^{7,11} Bu hücreler HCO₃⁻ sekresyonu ve H⁺ reabsorpsiyonundan sorumlu olarak görülmektedir.^{5,6} Bazolateral membranlarında H⁺-ATPaz ve apikal membranlarında Cl⁻/HCO₃⁻ değişimciye sahiptirler.^{7,14} Genel olarak kısa, küt, seyrek mikrovilliye, dar bir apikal yüzeye, sitoplazmalarında vesiküler yapılara ve bazolateral yerleşimli mitokondriye sahiptirler.^{11,15} Asidoz esnasında A-ICH'lerdeki değişiklikler ile ilgili çalışmalarda belirgin bir uyum gözlenirken bikarbonat sekret eden B-ICH'lerde polariteyi tersine çevirerek H⁺ sekrete eden hücrelere dönüştüğü halen tartışmalı bir konudur.^{16,17,18} Bizde oluşturduğumuz 12 saatlik ve 24 saatlik solunuma bağlı asidoz deneyinde KTK daki bu farklı ICH tiplerindeki değişiklikleri ultrastrüktürel düzeyde saptamaya çalıştık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Yapılan deneysel çalışmada 2 aylık 150-180 gr. ağırlığındaki erkek Wistar albino sıçanlardan 6 tane bir grup oluşturacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Grup 1 kontrol olarak kullanıldı. Grup 2 ye %10 CO₂, %30 O₂, %60 N₂ gaz karışımı 12 saat, grup 3'e 24 saat süreyle özel bir fanusun içinde soluldu. Hayvanlar bu süre sonunda eter anestezisi ile bayıltıldı. Sol ventrikülden uygun bir enjektörle kan örnekleri alındıktan sonra sol böbrek korteksi çabuk bir şekilde çıkartılarak keskin bir jilette 1 mm³lük parçalara bölündü ve hemen Soransen'in pH 7.4 olan fosfat tamponu ile hazırlanan %4'lük glutaraldehide ile 1 saat fikse edildi. Fosfat tamponunda 1 saat yıkanan parçalar daha sonra Millioning tamponuyla tamponlanmış pH 7.2 olan %1 OSO₄ ile 1 saat ikincil olarak fikse edildi. Yükselen alkol serilerinde suyu giderilen parçalar araldit gömme ortamına alındı. Bu parçalardan Riechert UM2 ve UM3 ile 500-700 A⁰'luk kesitler alındı. Bakır gritler üzerine alınan kesitlere uranyl acetate ve Reynold'un kurşun sitrat boyaları ile ikili boyama uygulandı. Bu kesitler Zeiss EM 10 ve EM 9 elektron mikroskopu ile incelendi. İdrar kesesinden bir kanül vasıtasıyla alınan idrar örneklerinde her hayvan için ayrı ayrı pH sı saptandı. Kan örneklerinde ise plazmada HCO₃⁻, K⁺, Cl⁻ ve pH ölçümleri yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubunda birçok mikrovilli içeren geniş yüzeyli apikal hücre membranına, apikal sitoplazma içinde tubulo-vesiküler yapılara ve mitokondriye sahip hücreler A-ICH (Şekil 1,2), dar yüzeyli apikal hücre membranında kısa, küt, seyrek mikrovilli, bazolateral yerleşimli mitokondri ve tubulo-vesiküllere sahip hücreler de B-ICH olarak değerlendirildi (Şekil 1).

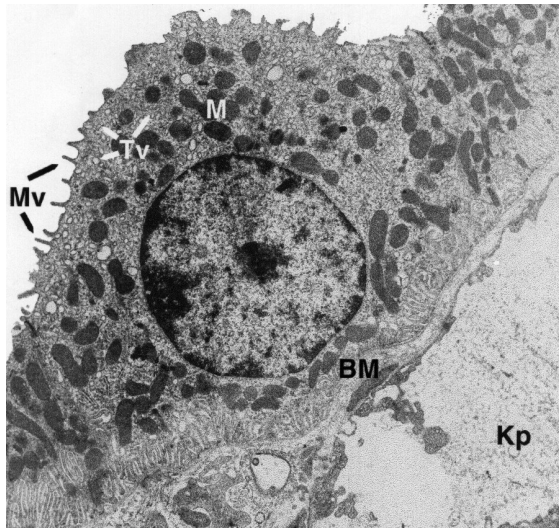


Şekil 1. Kontrol grubu. Kortikal toplayıcı kanal. (EH): Esas hücre, (A-ICH): A tipi interkalate hücre, (B-ICH): B tipi interkalate hücre. X4500

12 saat ve 24 saat asidoz oluşturulan gruplarda A-ICH'lerin apikal sitoplazmaları içindeki tubulo-vesiküller giderek azalırken apikal hücre membranı mikrovillusları giderek artmış ve boyca da uzamıştı. Mitokondride ve bazolateral membranlarda da özellikle 24 saatlik grupta belirgin bir artma gözlemlendi (Şekil 3,4,5,7,8).

B-ICH'larda 12 saatlik grupta fazlaca bir değişiklik görülmedi (Şekil 6). 24 saatlik grupta gerçek B-ICH karakteri gösteren hücrelere çok seyrek rastlanırken kısa, küt mikrovilli, bol mitokondri içeren hücrelere rastlandı. Bu

hücrelerde bazolateral bölgeden apikal yüzeye doğru yönelmiş olduğu izlenimi veren, muhtemelen bazolateral membrandan oluşmuş yoğun bir vesikül trafiği gözlemlendi (Şekil 9,10). Böylelikle bu hücreler proton sekresyonu yapmak üzere dönüşüm aşamasında B-ICH'lar olarak değerlendirildi. Bunlar fazlaca sekonder lizozoma da sahip göründüler.



Şekil 2: Kontrol grubu. A tipi interkalate hücre. (Mv): Mikrovilli, (Tv): Tubulovesiküller, (M): Mitokondri, (BM): Bazal Membran, (Kp): Kan kapilleri. X8000

Alınan idrar örneklerinde ürin pH'ında her iki grupta da giderek anlamlı bir azalma (tablo I), kan örneklerinde ise HCO_3^- ve K^+ da giderek anlamlı bir artma, Cl^- ve pH'da ise anlamlı azalma görüldü (tablo II).

TARTIŞMA

Kortikal toplayıcı kanallar H^+ ve HCO_3^- sekresyonu ve reabsorpsiyonu yaparak asit/baz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar.^{1,2,18} Bu zıt transport işleminden interkalate hücrelerin (ICH) iki subtipinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. A-ICH larda karbonik anhidraz^{2,9,19,20} apikal H^+ -ATPaz¹⁰ ve bazolateral band -3 proteini lokalizasyonu; apikal proton sekresyonunun, bazolateral $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimcisinin ve diffüz sitoplazmik karbonik

anhidraz aktivitesinin varolduğu bir asit sekresyon modeliyle uyumludur.^{2,9,13} Oluşturduğumuz 12 ve 24 saatlik asidozu takiben A-ICH larda apikal sitoplazma içindeki tubulo-vesiküllerin apikal hücre membranına bir membran transferini düşündürecek şekilde, apikal hücre membranı yüzey sahasında mikrovillide giderek artışına ve zıt olarak da tubulo-vesiküler yapılarda giderek belirgin bir azalma gözledik. Bu bulgularımız konu ile ilgili literatürlerle desteklenmektedir.^{2,7,8,11,13} Bu vesiküller H^+ -ATPaz'ın intraselüler havuzunu oluşturmakta ve asidozis esnasında apikal membrana katılabilen bir depoyu ifade etmektedirler. Gerçekten yakın yıllarda IC hücrelerinin fonksiyonel durum değişiklikleri ile ilgili çalışmalar: Eksositozik mekanizmalarla luminal membrana vesiküler membranın eklenmesi ve endositozik mekanizmalarla luminal membran fragmentlarının tekrar kazanılmasını sağlayan bir spesifik membran "shuttle" üzerinde ilerlemektedir.^{7,18,21} Metabolik asidozlu sıçanlardaki immünotokimyasal çalışmalar da sıçan A-ICH larının apikal membranında H^+ -ATPaz'ın artmış birikimini göstermiştir.^{22,13}

A-ICH'ların hem proton sekresyonu hem de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimcisinin artırılmasıyla asit yüklemeye cevap verdiği desteklenmektedir.¹³ Vücut solunuma bağlı asidozis ve soluma bağlı alkolozise çeşitli savunma mekanizmaları ile cevap verir. Kronik asidosiste renal mekanizmalarda artan plazma HCO_3^- ünün majör rol oynadığı bildirilmiştir.²³ Bizde bu bulgularla uyumlu olarak idrar bulgularımızda pH'ın giderek azaldığını, kan bulgularımızda ise plazma HCO_3^- ünün giderek anlamlı olarak arttığını ve plazma Cl^- nin de giderek azaldığını tespit ettik.

Yakın yıllarda bir elektrojenik H^+ -ATPaz'e ilave olarak bir elektronötral H^+ - K^+ -ATPaz'ın da toplayıcı kanalda H^+ iyon sekresyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{3,24,25,26,27} Deneysel solunuma bağlı asidozisin (24 saat ve yukarısı) her iki renal proton ATPaz (H^+ -ATPaz ve H^+ - K^+ -ATPaz) aktivitesini stimüle ettiğini göstermektedir.²⁸ Bizde plazma K^+ da giderek artma saptadık ve bunun oluşturduğumuz asidoz-

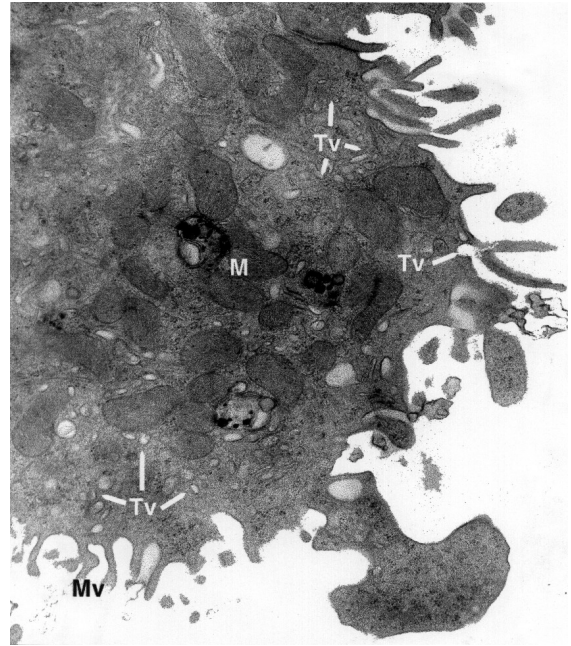
da artmış $H^+-K^+-ATPaz$ aktivitesi ile ilgili olabileceğini düşündük.



Şekil 3: 12 saat CO_2 solutulmuş grupta A-ICH. Artmış mikrovilli (Mv) ve azalmış tubulovesiküller (Tv) yapılar dikkat çekicidir. X8000

IC hücrelerinin transporterlerinin hücrenin yeniden şekillenmesine ve polaritenin tersine dönüşüne böylece A-ICH'ların B-ICH'lara veya tam tersinin oluşmasına katılımları pek açık değildir. Bu konu ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.^{16,17,18} Bizimde 24 saatlik grubumuzda normal B-ICH'lar yanında, B-ICH'lara benzer şekilde dar bir apikal yüzeye sahip, kısa, küt ancak sayıca artmış mikrovilli içeren, mitokondriden zengin hücreler mevcuttu. Bu hücrelerde bazal bölgeden apikale doğru yönlendirilmiş yoğun bir vesikül trafiği gözleniyordu. Bu vesiküllerin yoğun olarak bulunduğu bazal bölgelerde ise bazolateral membran katlanmaları kaybolmuştu. Böylelikle bu vesiküllerin B-ICH'ların, $H^+-ATPaz$ içeren bazolateral katlanmalardan oluşan H^+ taşıyıcısı vesiküller olduğunu ve bu hücrelerinde A-ICH'lar gibi apikal bir H^+ sekresyonu yapmak üzere yön-

lenmiş B-ICH'ların dönüşümdeki bir modeli olduğunu düşündük. (res). Bu hücreler fazla sayıda içinde membranöz artıklar bulunan sekonder lizozomda içeriyorlardı. Bu lizozomlarında bu dönüşümde önemli bir fonksiyonel rol üstlendiklerini düşünmekteyiz.



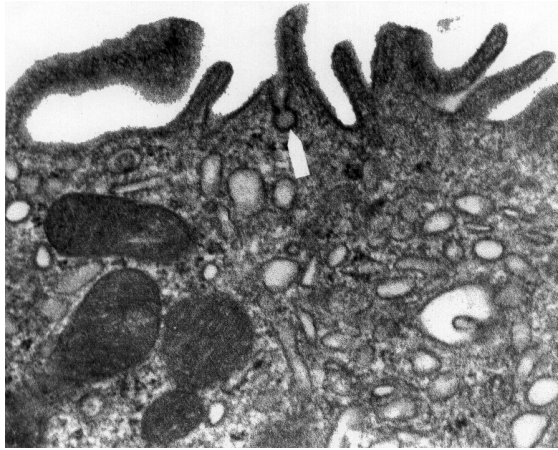
Şekil 4: 12 saat CO_2 solutulmuş grupta A-ICH apikal bölgesi. Azalmış tubulovesiküller (Tv) ve artmış mikrovilli (Mv) görülmektedir. (M): mitokondri. X12500

Tablo I. Kontrol (Grup1), 12 saat (Grup 2) ve 24 saat (Grup 3) CO_2 solutulmuş siçanlarda kan plazmasında pH, HCO_3^- mmol/L, K^+ mmol/L, Cl^- mmol/L değerleri.

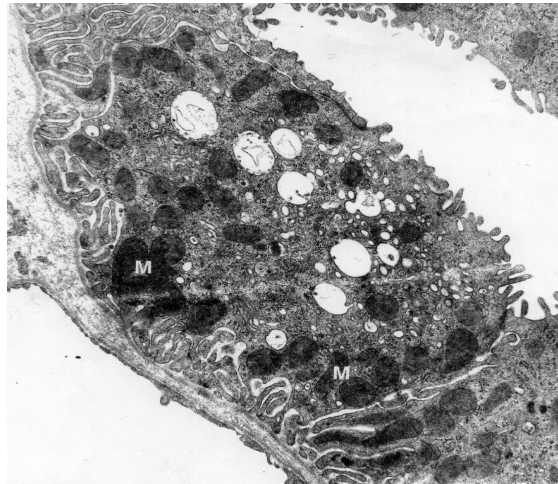
	Grup 1	Grup 2	Grup3
HCO_3^-	24,0167 ± 3,061	26,1667 ± 2,909 p>0,05	32,2167 ± 0,541 p<0,01
K^+	4,0383 ± 0,2364	4,2233 ± 0,3519 p>0,05	4,6133 ± 0,2519 p<0,01
Cl^-	101,83 ± 1,3292	98,5 ± 4,7645 p>0,05	94 ± 1,4142 p< 0,01
PH	7,38 ± 0,012	7,04 ± 0,591 p<0,01	6,81 ± 0,243 p< 0,01

Tablo II. Kontrol (Grup 1), 12 saat (Grup 2) ve 24 saat (Grup 3) CO₂ solutulan sıçanlarda idrar pH değerleri

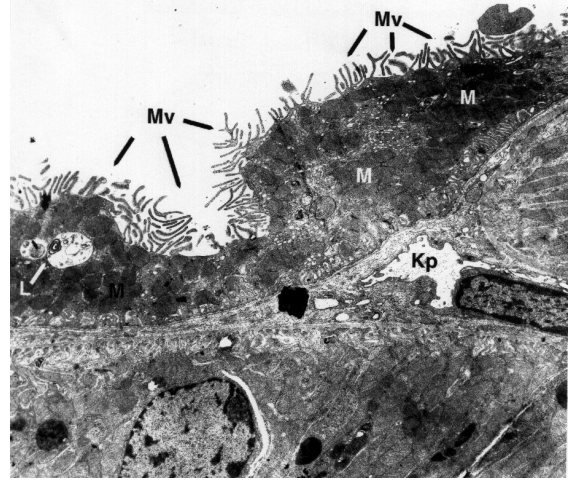
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
PH	6,1167±0,1472	5,8±0,1095	5,5167±0,098
		p<0,01	p<0,01



Şekil 5: 12 saat CO₂ solutulmuş grupta A-ICH apikal bölgesi. Apikal hücre membranı ile kaynaşmış bir vesikül (ok) görülmektedir. X25000



Şekil 6: 12 saat CO₂ solutulmuş grupta B-ICH. Bazolateral yerleşimli mitokondriyumlar (M) görülmektedir. X10000



Şekil 7: 24 saat CO₂ solutulmuş grupta A-ICH ler. Artmış ve boyca uzamış mikrovilluslar (Mv), artmış mitokondriyumlar (M) ve azalmış apikal tubulovesiküler yapılar dikkat çekicidir. (L): Lizozom, (Kp): Kan kapilleri X6300

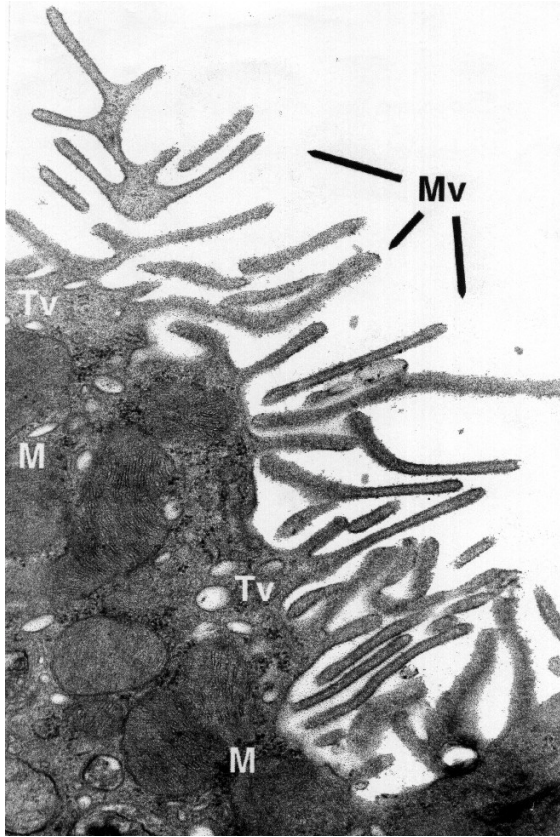
Bulgularımız bize oluşturduğumuz bu solunuma bağlı asidozda A-ICH'lerin esas etkili hücreler olduğunu ve asidozun kronik dönemlerinde B-ICH'lerin A-ICH'lara benzer fonksiyonel karakterler (H⁺ sekresyonu gibi) kazanmak üzere morfolojik dönüşüme uğradığını düşündürmektedir.

ÖZET

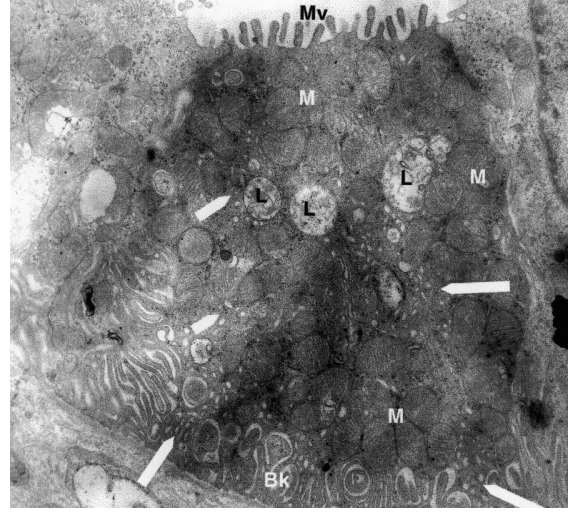
Kortikal toplayıcı kanallar asit/baz homeostazisinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu kanallar esas hücreler yanında interkalate hücrelerin A (AICH) ve B (BICH) olmak üzere iki tipini ihtiva etmektedirler. Yakın yıllarda yapılan çalışmalar AICH'lerin karbonik anhidrazdan zengin olup, apikal plazma membranlarında ve apikal sitoplazmik veziküllerinde vakuoler H⁺-ATPaz ve bir bazolateral değişimciye sahip olup H⁺ sekresyonu ve HCO₃⁻ reapsorbsiyonu yaptığını, BICH'lerin ise yine karbonik anhidrazdan zengin olup, apikal membranda Cl⁻ / HCO₃⁻ değişimci ile bir bazolateral H⁺-ATPaz ye sahip olduğu ve H⁺ reapsorbsiyonu ve HCO₃⁻ sekresyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada Wistar sıçanlara 12 saat ve 24 saat süreyle özel bir fanus içerisinde %10 CO₂ so-

lutularak oluşturduğumuz solunuma bağlı asidoziste bu farklı hücrelerin asidozis işlemindeki farklı rollerini laboratuvar bulguları ışığında ultrastrüktürel düzeyde göstermeyi amaçladık. Bu gruplarda ürün pH'sı giderek azalırken, plazmada HCO_3^- düzeyinde ve K^+ 'da artma ve Cl^- 'de giderek azalma saptadık.

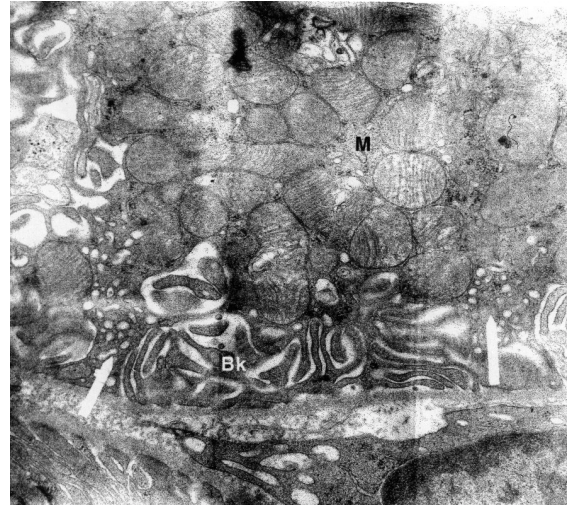
Ultrastrüktürel tetkiklerde ise, AICH'da her iki grupta da apikal sitoplazmada tubulo vesiküllerin sayısında giderek azalma ile birlikte mitokondri ve apikal hücre mikrovilluslarında giderek artma ve boyca da azalma görüldü. BICH'larda ise 12 saatlik grupta fazlaca değişiklik gözlenmedi. 24 saatlik grupta ise artan mitokondri yoğunluğuyla birlikte bazolateral bölgeden apikal yüzeye doğru yönelmiş bir vesikül trafiği gözlemlendi.



Şekil 8: 24 saat CO_2 solutulmuş grupta A-ICH apikal bölge. Artmış ve boyca uzamış mikrovilli (Mv) ve azalmış tubulovesiküller (Tv) görülmektedir. (M): Mitokondri X20000



Şekil 9: 24 saat CO_2 solutulmuş grupta B-ICH. Hücrede artmış mikrovilli ve bazal bölgeden apikale doğru yönelmiş bir vesikül trafiği (ok) dikkat çekicidir. (L): Lizozom, (Mv): Mikrovilli, (Bk): Bazal katlanmalar. X10000



Şekil 10: 24 saat CO_2 solutulmuş grupta B-ICH bazal bölgesi. Bazal hücre membranı katlanmalarının (Bk) bulunmadığı bölgelerde yoğun vesiküller (ok) dikkat çekicidir. (M): Mitokondri. X16000

Bulgularımız bize oluşturduğumuz solunuma bağlı asidozda A-ICH'ların esas etkili hücreler olduğunu ve asidozun kronik dönemlerinde (24 saat) B-ICH'ların AICH'lara benzer fonksiyonel karakterler (H^+ sekresyonu) kazanmak üzere morfolojik dönüşüme uğradığı düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fejes – Toth G, and Fejes – Toth A. Effect of acid / base balance on H⁺ - ATPase 31 kD subunit mRNA levels in collecting duct cells. *Kidney Int* 1995 ; Nov. ; 48: 1420-6
2. Madsen KM, Verlander JW, Kim J, and Tisher CC. Morphological adaptation of the collecting duct to acid / base disturbances. *Kidney Int* 1991 ; 40 Supply 33 pp. s – 57, s – 63.
3. Gifford JD, Rome L and Galla JH. H⁺-K⁺-ATPase activity in rat collecting duct segments. *Am J Physiol* 1992 ; 262 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 31) : F 692 – F695, 1992.
4. Mc Kinney TD, Burg MB. Bicarbonate absorption by rabbit cortical collecting tubules in vitro. *Am J Physiol* 1978 ; 234 : F 141 – F 145.
5. Brown D, Hirsch S, and Gluck S. An in kidney epithelial cell subpopulations. *Nature* 1988 ; 331 : 622 – 624.
6. Brown D, Hirsch S, and Gluck S. Localization of a proton – pumping ATPase in rat kidney. *J Clin Invest* 1988 ; 82: – 2114 – 2116.
7. Madsen K, and Tisher CC. Structure – function relationship along the distal nephron. *Am J Physiol* 1986; 250: F 1 – F 15.
8. Dorup J. Structural adaptation of intercalated cells in rat renal cortex to acute metabolic acidosis and alkalosis. *J Ultrastruct Res* 1985 ; 92 : 119 – 131.
9. Kim J, Tisher CC, Linser PJ, and Madsen KM. Ultrastructural localization of carbonic anhydrase 2 in subpopulations of intercalated cells of the rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 1990 ; 1 : 245 – 256.
10. Kim J, Tisher CC, Linser PJ, and Madsen KM. Ultrastructural localization of carbonic anhydrase 2 in subpopulations of intercalated cells of the rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 1990 ; 1 : 245 – 256
11. Verlander JW, Madsen KM, and Tisher CC. Effect of acute respiratory acidosis on two populations of intercalated cells in rat cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1987 ; 253 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 22): F 1142 – F 1156.
12. Brown D, and Orci L. The “coat “ of kidney intercalated cell tubulovesicles does not contain clathrin. *Am J Physiol* 1986 ; 250 (Cell Physiol 19): C 605 – C 608.
13. Verlander JW, Madsen KM, Cannon JK, and Tisher CC. Activation of acid – secreting intercalated cells in rabbit collecting duct with ammonium chloride loading. *Am J Physiol* 1994 ; 266 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 35): F 633 – F 645.
14. Schuster VL. Function and regulation of collecting duct intercalated cells. *Annu Rev Physiol* 1993 ; 55: 267 – 288.
15. Verlander JW, Madsen KM, and Tisher CC. Two populations of intercalated cells exist in the cortical collecting duct of the rat. *Clin Res* 1995 ; 33 : 501 A.
16. Al–Awqati Q. Plasticity in epithelial polarity of renal intercalated cells: targeting of the H⁺-ATPase and band 3. *Am J Physiol* 1996 ; 270 (Cell Physiol. 39): C1571 – C1580.
17. Satlin GM, and Schwartz JG. Cellular remodeling of HCO₃ – secreting cells in rabbit renal collecting duct in response to an acidic environment. *J Cell Biol* 1989 ;109: 1279 – 1288.
18. Satlin GM, and Schwartz JG. Cellular remodeling of HCO₃ – secreting cells in rabbit renal collecting duct in response to an acidic environment. *J Cell Biol* 1989 ;109: 1279 – 1288.
19. Brown D, Kumpulainen T, Roth J, and Orci L. Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase in postnatal and adult rat kidney. *Am J Physiol* 1983 ; 245 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 14): F 110 – F118.
20. Lönnerholm G, and Ridderstrale Y. Intercellular distribution of carbonic anhydrase in rat kidney. *Kidney Int* 1980 ;17 : 162 – 174.
21. Stetson DL, Wade JB, and Giebisch G. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int* 1980 ; 17 : 45 – 56.
22. Bastani B, Purcell H, Hemken P, Trigg D, Gluck S. Expression and distribution renal vacuolar proton – translocating adenosine triphosphatase in response to chronic acid and alkali loads in the rat. *J Clin Invest* 1991; 88 : 126 – 136.
23. Madias NS, and Cohen JJ. Respiratory alkalosis and acidosis. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* Ed. DW. Seldin and G. Giebisch New York, Raven, 1992 ; 2837-2872
24. Alpern RJ, Stone DK, and Rector FC. Jr. Renal acidification mechanisms in : *The kidney* Ed. B. M. Brenner and F. C. Rector Jr. Philadelphia, PA Saunders, 1992 ; 318 – 379.
25. Elam–ong S, Kurtzman NA, and Sabatini S. Regulation of collecting tubule ATPases by aldosterone and potassium. *J Clin Invest* 1993 ; 91: 2385 – 2392.

26. Madsen KM, Fischlschweiger W, and Tisher CC. Structural characteristics of intercalated cells (IC) of rat collecting duct during augmented hydrogen ion (H^+) secretion (Abstract). Clin Res 1981 ; 29 : 850.
27. Schuster VL. Organization of collecting duct intercalated cells. Kidney Int 1990 ; 38 : pp: 668 – 672
28. Elam-ong S, Laski ME, Kurtzman NA , and Sabatini S. Effect of respiratory acidosis and respiratory alkalosis on renal transport enzymes. Am J Physiol 1994 ; 267 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 36) : F 390 – F 399.