

# Mecanismo de acción de la hormona paratiroidea en el túbulo renal

P. Esbrit

Laboratorio de la Unidad Metabólica. Fundación Jiménez Díaz. Centro Asociado al Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

## Introducción

La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido formado por una única cadena aminoacídica de 84 aminoácidos, cuya función principal es el mantenimiento de la homeostasis cálcica en los organismos superiores. La síntesis tiene lugar en las glándulas paratiroides y su secreción es regulada por diferentes factores, el principal de los cuales es la concentración de calcio iónico<sup>1</sup>.

La utilización de radioinmunoensayos específicos para determinadas secuencias de la molécula y recientemente de un bioensayo citoquímico de gran sensibilidad, ambos en combinación con técnicas cromatográficas, han demostrado que la PTH circula en el plasma en varias formas moleculares que comprenden la PTH intacta y diversos fragmentos de menor peso molecular. Estos fragmentos tienen su origen tanto en la glándula paratiroidea como en el metabolismo periférico de la hormona, fundamentalmente en el hígado y en el riñón<sup>2, 3</sup>.

La actividad biológica de la PTH se encuentra localizada dentro de la secuencia 1-34 del polipéptido. Sin embargo, puesto que la vida media en la circulación periférica, tanto de la PTH intacta como de los fragmentos N-terminales es de unos pocos minutos, las formas predominantes de la PTH en el plasma son fragmentos biológicamente inactivos que comprenden las porciones media y C-terminal de la molécula<sup>4-7</sup>.

La PTH ejerce su acción fisiológica reguladora del calcio, actuando fundamentalmente en el hueso y en el riñón. En el hueso la hormona estimula la reabsorción de la matriz orgánica y del componente mineral, liberando calcio y fosfato al medio extracelular<sup>8</sup>. Entre los numerosos efectos sobre el metabolismo renal (tabla I), la PTH aumenta la reabsorción tubular del calcio y disminuye la del fosfato<sup>9, 10</sup>. El balance

Tabla I. Efectos renales de la PTH

### Efectos sobre el transporte de solutos

Disminución de la reabsorción del fosfato.

Disminución de la reabsorción de sodio, de agua y de bicarbonato.

Aumento de la reabsorción del calcio y del magnesio.

### Efectos metabólicos

Disminución del coeficiente de ultrafiltración.

Aumento de la síntesis de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamin D<sub>3</sub>.

Aumento de la gluconeogénesis.

Aumento del ácido fosfátidico y de los fosfoinosítidos.

Aumento de la síntesis de AMPc.

de ambos efectos, óseo y renal, determina un aumento de los niveles plasmáticos de calcio y una disminución de los de fosfato cuando existen niveles elevados de PTH, como ocurre en el hiperparatiroidismo primario<sup>11</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que los efectos renales de la PTH están mediados en parte por una activación de la adenilato-ciclasa acoplada a receptores, que trae como consecuencia un aumento de los niveles renales del 3',5'-AMP cíclico (AMPc)<sup>12</sup>. Sin embargo, otros estudios recientes indican que, al menos algunos de los efectos de la PTH sobre el transporte tubular renal, podrían estar mediados por alteraciones en el calcio intracelular, independientemente del AMPc<sup>13-15</sup>.

### Efectos de la PTH sobre la síntesis del AMPc renal

La adenilato-ciclasa renal, al igual que ocurre en otros tejidos, forma parte de un complejo formado por tres componentes: un receptor, localizado en la parte externa de la membrana celular; una proteína reguladora, dependiente de nucleótidos de guanina, y una unidad catalítica, ambas en la cara interna de la membrana celular. La enzima estimulable por PTH se encuentra fundamentalmente en la membrana basolateral de segmentos corticales de la nefrona, sobre todo en el túbulo proximal en las diferentes especies estudiadas<sup>9</sup>. La membrana luminal de las células del túbulo proximal es bastante permeable al AMPc, por ello su presencia en la orina se utiliza como marcador de la actividad renal de la PTH<sup>16</sup>.

La disponibilidad de un análogo sintético de la

Correspondencia: Dr. Pedro Esbrit.  
Laboratorio de la Unidad Metabólica.  
Fundación Jiménez Díaz  
(Centro Asociado al Consejo Superior  
de Investigaciones Científicas).  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid.

PTH de origen bovino (Nle<sup>8</sup>Nle<sup>18</sup>Tyr<sup>34</sup>) bPTH-(1-34) amida, capaz de retener la actividad biológica tras su iodación, ha permitido estudiar la regulación de la adenilatociclasa en membranas aisladas de corteza renal canina. Estos estudios han demostrado que: 1) la activación de la enzima por la PTH aumenta considerablemente en presencia de trifosfato de guanina (GTP), que altera la afinidad del receptor por la hormona; 2) el aumento de los niveles de calcio provoca una inhibición de la enzima, especialmente en presencia de PTH; un efecto ejercido a nivel de la proteína reguladora dependiente de nucleótido y antagonizado por el magnesio o el manganeso<sup>9, 17, 18</sup>. A partir de estudios «in vitro» y de otros realizados «in vivo», se ha estimado la Km de la enzima estimulada por la PTH en diferentes especies, obteniéndose valores entre  $10^{-8}$   $10^{-9}$ M, que es superior en varios órdenes de magnitud a la concentración fisiológica de la PTH. De ello se deduce que ligeros aumentos del AMPc intracelular parecen ser suficientes como mediadores de la acción renal de la hormona<sup>9, 12</sup>.

La exposición prolongada de la adenilatociclasa renal a la PTH provoca una disminución de la generación de AMPc. El mecanismo de esta desensibilización a la acción hormonal parece responder a una diversidad de causas, algunas de las cuales serían: la disminución de la cantidad de receptores funcionales, la activación dependiente de calcio/calmodulina de fosfodiesterasas del AMPc y/o la alteración de procesos intracelulares posteriores a la producción de AMPc<sup>19-21</sup>.

Por otra parte, la producción renal de prostaglandinas, que es estimulada por una diversidad de agonistas, entre otras funciones parece modular la actividad fisiológica de algunas hormonas polipeptídicas, como la PTH, en el riñón a través de sus efectos sobre la actividad de la adenilatociclasa. Así, tanto el ácido araquidónico como el endoperóxido PGH<sub>2</sub>, precursores en la síntesis de prostaglandinas, inhiben de un modo dependiente de su concentración la estimulación por PTH de la adenilatociclasa de corteza renal de rata<sup>22</sup>.

#### *Efectos renales de la PTH mediados por el AMPc. Efecto de la PTH sobre la filtración glomerular*

Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado un efecto de inhibición por la PTH del coeficiente de ultrafiltración glomerular<sup>23</sup>. Este efecto podría estar mediado por el AMPc, al haberse detectado receptores para la PTH acoplados a adenilatociclasa en glomérulos aislados<sup>24</sup>.

#### *Efecto de la PTH sobre la reabsorción del fosfato*

Una de las propiedades más conocidas de la PTH

es la inducción aguda de fosfatúria como resultado de la reducción de reabsorción tubular del fosfato, tanto a nivel proximal como distal, mediada por el AMPc<sup>9, 10</sup>. El mecanismo de esta acción mediadora del AMPc sobre el efecto fosfatúrico de la PTH ha podido estudiarse recientemente utilizando membranas de borde en cepillo aisladas a partir de corteza renal<sup>25</sup>. La elección de este modelo experimental responde a que esta membrana constituye la primera barrera a atravesar por cualquier soluto (como el fosfato) durante su reabsorción tubular. Estos estudios han demostrado que la PTH disminuye de un modo específico el cotransporte luminal de sodio y de fosfato a través de un mecanismo que, al menos en parte, implica la fosforilación dependiente de AMPc de una proteína de 62.000 de peso molecular, específica de la membrana luminal e identificada como la subunidad reguladora de la proteína quinasa dependiente de AMPc tipo II<sup>26-28</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la activación de una proteína quinasa dependiente de calcio y de fosfolípidos (proteína quinasa C) constituye un elemento clave en la regulación del transporte renal de fosfato por la PTH<sup>29</sup>.

Por otra parte, se ha sugerido que el efecto fosfatúrico de la PTH podría ser en parte una consecuencia del aumento de la relación NAD<sup>+</sup>/NADH intracelular inducido por la acción gluconeogénica de la hormona (ver más adelante) y de la interacción del NAD<sup>+</sup> con proteínas de la membrana luminal, respectivamente.

#### *Efecto de la PTH sobre la gluconeogénesis*

La PTH estimula la síntesis renal de glucosa en el túbulo proximal a través de un mecanismo dependiente del AMPc<sup>32</sup>. Además es posible que la acción gluconeogénica y el efecto fosfatúrico de la PTH compartan un mecanismo intracelular común dependiente del calcio intracelular<sup>15, 33</sup>.

#### *Efecto de la PTH sobre la síntesis de 1 $\alpha$ ,25-hidroxivitamina D*

La actividad renal de la 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa, enzima responsable de la síntesis de la 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D, uno de los metabolitos activos de la vitamina D, es regulada de un modo fino por una serie de agonistas, iónicos y hormonales, entre ellos la PTH<sup>34</sup>. El efecto estimulador de la hormona tiene lugar fundamentalmente en el túbulo proximal y está mediado por el AMPc<sup>35</sup>.

#### *Otros efectos renales de la PTH mediados por el AMPc. Efecto de la PTH sobre la reabsorción tubular de calcio*

Se sabe que la PTH estimula la reabsorción renal del calcio a nivel distal. Aunque aún se desconoce la

localización anatómica exacta de este efecto hormonal, se ha sugerido como lugar posible el túbulo conector, donde la acción de la PTH estaría mediada por el AMPc<sup>9, 36</sup>.

Además, en la porción cortical ascendente del asa de Henle, la PTH parece estimular un mecanismo de transporte activo de calcio, independiente de la diferencia de potencial transepitelial, mediado por el AMPc<sup>37</sup>.

#### *Efecto de la PTH sobre la reabsorción de bicarbonato y de iones monovalentes*

La PTH inhibe la reabsorción proximal de bicarbonato, un efecto observado en pacientes con hiperparatiroidismo primario<sup>38, 39</sup>. Aunque el mecanismo de esta acción hormonal es desconocido, parece que está mediado por el AMPc y podría estar asociado en parte con la disminución de la reabsorción de sodio y de agua inducida por la hormona<sup>40, 41</sup>.

#### *Pseudohipoparatiroidismo*

Inicialmente, el pseudohipoparatiroidismo se definió como un síndrome con ciertas características clínicas y bioquímicas (hipercalcemia e hipofosfatemia) idénticas a las del hipoparatiroidismo clásico, pero que difiere de éste por existir una resistencia a la acción de hormonas asociadas a la adenilatociclasa<sup>42</sup>.

Dos diferentes hipótesis intentan explorar esta resistencia. La primera se basa en que, tanto los eritrocitos y plaquetas como el tejido renal de algunos pacientes con este síndrome, presentan una disminución de la proteína reguladora dependiente de nucleótidos de guanina, uno de los componentes del sistema de transmisión de señales al interior celular, que explicaría la resistencia a múltiples hormonas y no sólo a la PTH en estos pacientes<sup>43</sup>. La segunda hipótesis se fundamenta en la existencia de una sustancia (quizá un péptido de degradación de la PTH) en el plasma de pacientes con pseudohipoparatiroidismo, inhibidora de la acción renal de la PTH mediada por el AMPc<sup>7, 44</sup>.

Por otro lado, existe un subgrupo de pacientes con características de pseudohipoparatiroidismo (tipo II), en los que la síntesis renal de AMPc, en respuesta a la PTH, es normal, pero en los que no existe respuesta fosfática. En estos pacientes la anomalía metabólica es independiente del AMPc y parece estar asociada a una permeabilidad alterada al calcio en la célula renal<sup>45</sup>.

#### *Efectos de la PTH sobre el metabolismo de los fosfolípidos renales*

Diferentes estudios han demostrado que la PTH estimula la síntesis del ácido fosfatídico y de los fosfoinosítidos en el túbulo renal<sup>46, 47</sup>. Este efecto hormo-

nal es consecuencia, al menos en parte, del aumento de síntesis de los fosfolípidos citados a través de la fosforilación de sus precursores en la membrana luminal del túbulo renal<sup>48</sup>. Debido a la negatividad de estos fosfolípidos, este efecto de la PTH se traduce en un aumento de unión del calcio a la membrana luminal<sup>48-51</sup>. Además, la PTH es capaz de estimular la fosforilación de fosfolípidos y el intercambio sodio/calcio en membranas basolaterales aisladas de corteza renal<sup>52-54</sup>. Estos efectos de la PTH podría estar relacionados con la regulación del transporte de calcio en el túbulo renal.

El mecanismo por el que la PTH aumenta el contenido renal de fosfolípidos acídicos parece ser consecuencia tanto del efecto gluconeogénico de la hormona como de una acción directa sobre alguna de las quinasas responsables de la síntesis de dichos fosfolípidos<sup>55</sup>.

Por otra parte, recientemente se ha demostrado que la PTH provoca un efecto estimulador de la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, dependiente de la dosis e independiente del AMPc, en el túbulo proximal<sup>56</sup>. La consecuencia de dicha hidrólisis es la generación de diacilglicerol y de inositol 1,4,5-trisfosfato, ambos implicados en el mecanismo de acción de aquellos agonistas que utilizan el calcio como segundo mensajero intracelular<sup>14, 57</sup>.

Así pues, la acción renal de la PTH estimula diferentes mecanismos de activación celular a través de la adenilatociclasa y del metabolismo de los fosfolípidos. La interacción de estos mecanismos podría jugar un papel importante en la regulación de los efectos biológicos de la PTH en los diversos segmentos del túbulo renal, al igual que ocurre con otros agonistas en otros tejidos<sup>58</sup>.

#### *Agradecimientos*

Los estudios personales referidos en este trabajo se han realizado en parte gracias a una beca postdoctoral del programa Fulbright/M.º de Universidades e Investigación y a una Ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

#### **Bibliografía**

1. Minne HW y Ziegler R: Parathyroid hormone in human tissues. En Fotherby K, Pal SB, eds. Hormones in normal and abnormal human tissues. Vol. III. Berlín: Walter de Gruyter, 195-213, 1983.
2. Hanley DA, Takatsuki K, Sultan JM, Schneider AB y Sherwood LM: Direct release of parathyroid hormone fragments from functioning bovine parathyroid glands in vitro. *J Clin Invest* 62:1247-1254, 1978.
3. Hruska KA, Korkor A, Martin K y Slatopolsky E: Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone. Role of liver and kidney and the effect of chronic renal failure. *J Clin Invest* 67:885-892, 1981.
4. Stevenson RW y Parsons JA: Effects of parathyroid hormone and the synthetic 1-34 amino-terminal fragment in rats and dogs. *J Endocrinol* 97:21-30, 1983.

5. Segre GV, Perkins AS, Witters LA y Potts JT: Metabolism of parathyroid hormone by isolated rat Kupffer cells and hepatocytes *J Clin Invest* 67:449-457, 1981.
6. Kent GN, Loveridge N, Reeve J y Zanelli JM: Pharmacokinetics of synthetic human parathyroid hormone 1-34 in man measured by cytochemical bioassay and radioimmunoassay. *Clin Sci* 68:171-177, 1985.
7. Goltzman D, Bennett HPJ, Koutsilieris M, Mitchell J, Rabbani SA y Rouleau MF: Studies of the multiple molecular forms of bioactive parathyroid hormone and parathyroid hormone-like substances. *Recent Prog Horm Res* 42:665-703, 1986.
8. Chambers TJ: The pathobiology of the osteoclast. *J Clin Pathol* 38:241-252, 1985.
9. Klahr S y Hruska K: Effects of parathyroid hormone on the renal reabsorption of phosphorous and divalent cations. En Peck WA, ed. Bone and Mineral Research. Annual 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 65-124, 1983.
10. Kleerekoper M, Bernstein RS, Rao DS, Frame B, Levin NW y Parfitt AM: Parathyroid hormone, phosphate and the kidney. *Progr Biochem Pharmacol* 17:190-198, 1980.
11. Esbrit P y Rapado A: Utilidad y limitaciones de la determinación de parathormona sérica en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. *Rev Clín Esp* 163:173-177, 1981.
12. Nissenson RA, Kugai N y Arnaud CD: The renal parathyroid hormone receptor-adenylate cyclase system in vitro and in vivo. *Progr Biochem Pharmacol* 17:173-181, 1980.
13. Winaver J, Fragola J, Chen TC, Sylk DB, Robertson JS y Puschett JB: Potentiation by calcium of the proximal tubular transport effects of parathyroid hormone. *Mineral Electrolyte Metab* 8:275-288, 1982.
14. Hruska KA, Goligorsky M, Scoble J, Tsutsumi M, Westbrook S y Moskowitz D: Effects of parathyroid hormone on cytosolic calcium in renal proximal tubular primary cultures. *Am J Physiol* 251:F188-F198, 1986.
15. Yanagawa N y Jo OD: Possible role of calcium in parathyroid hormone actions in rabbit renal proximal tubules. *Am J Physiol* 250:F942-948, 1986.
16. Traba M, Rapado A, De la Piedra C, Castrillo JM y Esbrit P: Valor de la determinación de AMPc nefrogénico en el hiperparatiroidismo primario. *Rev Clín Esp* 165:251-254, 1982.
17. Bellorin-Fónt E y Martín KJ: Regulation of the PTH-receptor-cyclase system of canine kidney: effects of calcium, Magnesium and guanine Nucleotides. *Am J Physiol* 241:F364-F373, 1981.
18. Teitelbaum AP, Nissenson RA y Arnaud CD: Coupling of the canine renal parathyroid hormone receptor to adenylate cyclase: modulation by guanyl nucleotides and N-ethylmaleimide. *Endocrinology* 111:1524-1533, 1982.
19. Carnes DL, Nickols GA, Anast GS y Forte LR: Regulation of renal adenylate cyclase parathyroid hormone. *Am J Physiol* 239:E396-E400, 1980.
20. Kimura S, Yamamoto M, Itakura M, Koide Y, Kugai N, Abe K y Ogata E: Paradoxical response to parathyroid hormone of renal handling of phosphate in hyperparathyroid rats. *Endocrinology* 111:1666-1670, 1982.
21. Marcus R y Grant BF: Parathyroid hormone induces a calmodulin-dependent alteration in phosphodiesterase activity of rat kidney in vivo. *Endocrinology* 112:1065-1069, 1983.
22. Herman CA, Zenser TV y Davis BB: Effects of prostaglandin H<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, and arachidonic acid in parathyroid hormone and antidiuretic hormone activation of rat kidney adenylate cyclase. *Metabolism* 29:1-8, 1980.
23. Ichikawa I, Humes HD, Dousa TP y Brenner BM: Influence of parathyroid hormone on glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol* 3:F393-F401, 1978.
24. Ardaillou N, Nivez M-P, Schambelau M y Ardaillou R: Response of adenylate cyclase to parathyroid hormone and prostaglandins by human isolated glomeruli. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1207-1215, 1983.
25. Hammerman MR, Karl IE y Hruska KA: Regulation of canine renal vesicle Pi transport by growth hormone and parathyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 603:322, 1980.
26. Hammerman MR y Hruska KA: Cyclic AMP-dependent protein phosphorylation in canine renal brush-border membrane vesicles is associated with decreased phosphate transport. *J Biol Chem* 257:992-999, 1982.
27. Hammerman MR, Cohn DE, Tamayo J y Martin KJ: Effect of parathyroid hormone on Na<sup>+</sup>-dependent phosphate transport and cAMP-dependent <sup>32</sup>P phosphorylation in brush border vesicles from isolated perfused canine kidneys. *Arch Biochem Biophys* 227:91-97, 1983.
28. Hammerman MR: Phosphorylation of type II cAMP-dependent protein kinase in renal brush border membranes. *Am J Physiol* 250:F659-F666, 1986.
29. Murer H y Malmström K: Intracellular regulatory cascades: examples from parathyroid hormone regulation of renal phosphate transport. *Klin Wochenschr* 64:824-828, 1986.
30. Berndt TJ, Knox FG, Kempson SA y Dousa TP: Nicotinamide adenosine dinucleotide and renal response to parathyroid hormone. *Endocrinology* 108:2005-2007, 1981.
31. Hammerman MR, Hansen VA y Morrissey JJ: ADP ribosylation of canine renal brush border membrane vesicle proteins is associated with decreased phosphate transport. *J Biol Chem* 257:12380-12386, 1982.
32. Chambers DJ, Dunham J, Zanelli JM, Parsons JA, Bitensky L y Chayen J: A sensitive bioassay of parathyroid hormone in plasma. *Clin Endocrinol* 9:375-379, 1978.
33. Yanagawa N y Jo OD: The inhibition of parathyroid hormone actions on gluconeogenesis and phosphate transport by 3-marcaptopizolate in rabbit renal proximal tubules. *Biochem J* 233:271-273, 1986.
34. Kurokawa K, Torikai S, Wang M-S, Klein KL y Kawashima H: Metabolic heterogeneity of the nephron. *Mineral Electrolyte Metab* 7:225-236, 1982.
35. Kawashima H y Kurokawa K: Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney. *Kidney Int* 29:98-107, 1986.
36. Beauwens R y Crabbé J: Biochemistry of hormone action. En Kinne RKH, ed. Renal Biochemistry. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. 271-336, 1985.
37. Bourdeau JE y Burg MB: Effect of PTH on calcium transport across the cortical thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 239:F121-F126, 1980.
38. Merrier O, Bichara M, Paillard M, Gardin JP y Lerié F: Parathyroid hormone contributes to volume expansion-induced inhibition of proximal reabsorption. *Am J Physiol* 248:F100-F103, 1985.
39. Godsall JW, Burtis WJ, Insogna KL, Broadus AE y Stewart AF: Nephrogenous cyclic AMP, adenylate cyclase-stimulating activity, and the tumoral hypercalcemia of malignancy. *Recent Prog Horm Res* 42:705-750, 1986.
40. McKinney TD y Myers P: Bicarbonate transport by proximal tubules: effect of PTH and dibutyl cyclic AMP. *Am J Physiol* 238:F166-F174, 1980.
41. Lorenz jr WB: Effect of parathyroid hormone on renal tubular permeability. *Am J Physiol* 227:905-911, 1976.
42. Arioli LV: Parathyroid hormone and the kidney in pseudohypoparathyroidism. *Progr Biochem Pharmacol* 17:199-203, 1980.
43. Levine MA, Downs Jr RW, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, Rizzoli RE, Aurbach GD y Spiegel AM: Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 74:545-556, 1983.
44. Loveridge N, Bradbeer J, Dunham J, Nagant de Deuxchaisnes C y Fischer JA: Pseudohypoparathyroidism type I: disparity between bio-PTH levels measured by the renal and metatarsal cytochemical bioassays. En Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ, eds. Calcium regulation and bone metabolism: Basic and clinical aspects. vol 9. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. 133-137, 1987.
45. Rodríguez HJ, Villarreal Jr H, Klahr S y Slatopolsky E: Pseu-

- dohypoparathyroidism type II. Restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration. *J Clin Endocrinol Metab* 39:693-701, 1974.
46. Bidot-López P, Farese RV y Sabir MA: Parathyroid hormone and adenosine-3',5'-monophosphate acutely increase phospholipids of the phosphatidate-polyphosphoinositide pathway in rabbit kidney cortex tubules in vitro by a cycloheximide-sensitive process. *Endocrinology* 108:2078-2081, 1981.
  47. Meltzer V, Weinreb S, Bellorín-Font E y Hruska KA: Parathyroid hormone stimulation of renal phosphoinositide metabolism is a cyclic nucleotide-independent effect. *Biochim Biophys Acta* 712:258-267, 1982.
  48. Khalifa S, Mills S y Hruska KA: Stimulation of calcium uptake by parathyroid hormones in renal brush-border membrane vesicles. *J Biol Chem* 258:14400-14406, 1983.
  49. Hruska KA, Mills S, Khalifa S y Hammerman MR: Phosphorylation of renal brush-border membrane vesicles. *J Biol Chem* 258:2501-2507, 1983.
  50. Talor Z, Richison G y Arruda JAL: High affinity calcium binding sites in luminal and basolateral renal membranes. *Am J Physiol* 248:F472-F481, 1985.
  51. Somermeyer MG, Knauss TC, Weinberg JM y Humer HD: Characterization of  $Ca^{2+}$  transport in rat renal brush-border membranes and its modulation by phosphatidic acid. *Biochem J* 214:37-46, 1983.
  52. Jayakumar A, Cheng L, Liang CT y Sacktor B: Sodium gradient-dependent calcium uptake in renal basolateral membrane vesicles. *J Biol Chem* 259:10827-10833, 1984.
  53. Scobble JE, Mills S y Hruska KA: Calcium transport in canine renal basolateral membrane vesicles. *J Clin Invest* 75:1096-1105, 1985.
  54. Esbrit P y Hruska KA: Parathyroid hormone stimulates phospholipid phosphorylation and turnover in basolateral membranes of renal tubular cells in vitro. *Kidney Int* 23:98A, 1983.
  55. Esbrit P, Navarro E y Manzano F: Parathyroid hormone stimulates phosphatidylinositol kinase in canine renal tubules. En Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ, eds. Calcium regulation and bone metabolism: Basic and clinical aspects. vol 9. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. 819A, 1987.
  56. Hruska KA, Moskowitz D, Esbrit P, Civitelli R, Westbrook S y Huskey M: Stimulation of inositol trisphosphate and diacylglycerol production in renal tubular cells by parathyroid hormone. *J Clin Invest* 79:230-239, 1987.
  57. Farese RV: Phospholipids as intermediate in hormone action. *Mol Cell Endocrinol* 35:1-14, 1984.
  58. Rasmussen H: The calcium messenger system. *N Eng J Med* 314:1164-1170, 1986.