

시금치 추출물에 의한 뇌세포 사멸 보호 효과

박자영 · 허진철 · 우상욱 · 신흥목¹ · 권택규² · 이진만³ · 정신교 · 이상한[†]
경북대학교 식품생물산업연구소 및 식품공학과, ¹동국대 한의과대학, ²계명대 면역학교실,
³호서대학교 식품생물공학과

Spinacia oleracea Extract Protects against Chemical-Induced Neuronal Cell Death

Ja-Young Park, Jin-Chul Heo, Sang-Uk Woo, Heung-Mook Shin¹, Taeg-Kyu Kwon²,
Jin-Man Lee³, Shin-Kyo Chung and Sang-Han Lee[†]

Department of Food Science & Technology, and Food and Bio-Industry Research Institute,
Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

¹College of Oriental Medicine, Dongguk University, Kyungju 780-714, Korea

²Department of Immunology, Keimyung University School of Medicine, Daegu 700-712, Korea

³Department of Food and Biotechnology, Hoseo University, Asan 336-795, Korea

Abstract

To investigate the potential therapeutic value of a plant extract against amyloid β -peptide-induced cell damage, we first screened extracts of 250 herbs, and finally selected a water extract of *Spinacia oleracea* for further study. This extract showed the potential to inhibit the reactions of oxidants. We measured the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitory activity of the extract, and assessed the ability of the extract to protect neuronal cells from chemical-induced cell death. SH-SY5Y neuroblastoma cells were used in this assay. The extract exerted protective effects on H_2O_2 -induced cell death, when H_2O_2 was used at 100 M, 200 M, and 500 M (protection of 87%, 73%, and 58%, respectively). When 50 M of amyloid β -peptide was added to the test cells, however, the extract had no protective effect on cell death. The extract inhibited ACE activity in a dose-dependent manner, and exhibited potent protection against the deleterious effects of H_2O_2 . In sum, these results suggest that a water extract of *Spinacia oleracea* has the potential to afford protection against chemical-induced neuronal cell death, and the extract may be useful in the treatment of neurodegenerative diseases. The precise molecular mechanism of neuroprotection is under investigation.

Key words : hydrogen peroxide, neuroblastoma, cell death, *Spinacia oleracea*

서 론

오늘날의 고령화 및 노령화 사회에서 노인의 수명을 단축시키는 가장 큰 요인 중의 하나로 치매를 들 수 있다(1). 치매는 가벼운 기억력의 장애에서부터 전반적인 인지기능의 장애를 나타내는 노인성 질환으로 알려져 있다. 국내에서는 치매의 발생빈도는 65세 이상의 노인에서 약 2~11%로 추정되고 있는데, 미국은 60대에 5%, 80~90대에는 15%까

지의 발생빈도가 보고되어 있다. 치매 특히 노인성 치매는 주로 뇌혈관성 치매와 알츠하이머병(Alzheimer's disease)으로 대별할 수 있는데, 알츠하이머병은 cholinergic 가설(2), 유전자 가설(3), microtubule 가설(4) 등 여러 가지가 있다. 그 중에서도 microtubule 가설은 mitotic spindle의 주요 구성 요소인 microtubule이 세포 이동이나 신경세포 내에서 소기관과 vesicles의 이동에 중요한 역할을 하는데, 이 기능에 관련된 microtubule-associated protein인 tau가 과인산화(hyperphosphorylation) 되어서 hippocampus, neocortex, amygdala, brainstem nucleus 및 cholinergic system에서 신경

[†]Corresponding author. E-mail : sang@knu.ac.kr,
Phone : 82-53-950-7754, Fax : 82-53-950-6772

회로의 선택적인 손상을 일으킨다고 알려져 있다.

알츠하이머병은 학습과 기억에 관계된 central nervous system (CNS)에 분포하는 amyloid plaque와 neurofibrillary tangles의 형성이 가장 특징적이다(5). Senile plaques와 neurofibrillary tangle은 정상적인 사람의 뇌에서도 존재하나 나이가 많아짐에 따라 증가하며 알츠하이머병 환자의 뇌에서 많이 발견되어지는데(6), senile plaque의 주요 구성 성분은 precursor protein으로부터 유도된 42개의 아미노산으로 구성된 β -amyloid protein ($A\beta$)이다. 이들은 fibrillar 및 β -sheet 구조로 응집되는 경향이 있으며, tau 단백질을 과인산화시키며, microtubule을 불안정하게 하며, 신경세포의 사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다(7). 이러한 amyloid β -peptide의 과도한 축적은 apoptosis pathway를 활성화시키고(8), free radical을 유도하여 산화적 스트레스에 의한 신경세포를 지속적으로 파괴시키고(9), 인지기능 및 기억능력을 점진적으로 상실하게 함으로써 지속적인 neurodegeneration을 유도한다(10). 뿐만 아니라 뇌 속의 $A\beta$ 의 축적은 acetylcholine의 합성을 저해시킴으로써(11) 뇌신경세포의 콜린성 신경 전달물질의 결핍을 초래하고 이는 대뇌의 기억 및 인지기능 장애를 유발할 수 있다고 보고되어 있다(12). 따라서 신경병리학적으로는 치매에 대한 동물실험을 수행할 경우, β -amyloid 투여 후 human astrocytoma cell line인 U373MG에서 inflammation mediator인 interleukin-1 α , interleukin-1 β , interleukin-6 등의 cytokine이나, inducible nitric oxide synthase (iNOS), MIP-1 α , C1q, C9 등의 보체와 보체조절자 (CD59), estrogen receptor 및 proteinase inhibitor (acute phase reactant protein, ACT) 등의 발현여부를 mRNA level로 확인하는 것이 주요한 실험기법이다.

시금치(Spinach, *Spinacia oleracea* L.)는 명아주과에 속하는 일년생 작물로 비타민 A의 전구체인 카로틴이 채소 중에서 가장 많고 칼슘과 철분 그리고 옥소 등이 많아서 발육기의 어린이와 임산부에게 좋은 알칼리성 식품이다. 이 밖에 시금치에는 사포닌과 질이 좋은 섬유소가 들어 있어 변비에도 효과가 있고 철분과 엽산이 있어 빈혈 예방에도 효과가 있다. 암을 저지하는 엽산과 엽록소가 다량 함유되어 있어 위암, 대장암, 폐암 등을 억제시키는 효과가 있다(13,14). 최근 시금치에 다량 함유되어 있는 엽산이 혈액 속에 있는 'homocysteine'이라는 물질을 제거해서 동맥경화가 발생하는 것을 막는다는 연구결과로 각광을 받고 있다. 또한 산화 스트레스에 의한 DNA 손상을 막고(15), ischemic brain 손상을 감소시킨다(16).

본 연구에서는 시금치 추출물에 대하여 뇌 속의 cholinergic neurotransmitter인 acetylcholine의 수준을 조절하는 acetylcholinesterase의 저해효과를 검토하고, 과산화수소와 $A\beta$ 로부터 유도된 SH-SY5Y세포에서의 세포사멸 억제 효과를 검토하였다.

재료 및 방법

시 약

Acetylcholinesterase, acetylthiocholine iodide, dithio-bis-2-nitrobenzoic acid (DTNB), hydrogen peroxide (H_2O_2), β -amyloid protein₍₂₅₋₃₅₎는 Sigma사로부터 구입하였고, cell proliferation kit I은 Roche사로부터, CCK-8 kit는 Dojindo (Tokyo) 사로부터 구입하였다. 그 외에 본 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 특급(Guaranteed grade)으로 사용하였다.

세포배양

RPMI-1640, fetal bovine serum, streptomycin-penicillin 등의 세포 배양용 시약들은 Gibco BRL (Grand Island, USA)에서, 배양조는 Corning(Rochester, USA)에서 구입하였으며, Human neuroblastoma SH-SY5Y cell line은 American Type Culture Collection (Rockville, USA)에서 구입하였다. 세포는 RPMI-1640 배지에 10% FBS (fetal bovine serum; GIBCO)와 1% antibiotics (penicillin/ streptomycin; Sigma Chemical)을 첨가하여 37°C의 5% CO_2 incubator(Model No. MCO175; Sanyo, Tokyo, Japan)에서 배양하면서, 48-72 시간에 한 번씩 계대 배양하였으며, 세포주는 10 passage를 넘지 않았다.

추출물 제조

본 실험에 사용된 시금치는 시내 대형 농산물 전문 유통단지에서 구입하였으며, 60도에서 건조한 다음, 일반 가정용 homogenizer로 미세하게 가루를 만든 후, 분말 1 g당 증류수 1 mL를 넣고 60°C에서 24 시간 동안 추출하였다. 추출물을 원심 분리하여 상등액만을 실험에 사용하였다.

DPPH radical 소거활성 측정

DPPH (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl)를 methanol에 400 μ M의 농도로 녹인 DPPH solution에 추출물을 첨가하여 실온에서 30분간 방치한 다음 517 nm에서 흡광도를 측정하였다(17).

Ferric ion reducing antioxidant power assay

반응액에 추출물을 혼합한 후 40분 동안 10분 간격으로 560 nm에서 흡광도를 측정하여 상대적인 환원력을 비교하였다(17).

Acetylcholinesterase 억제활성 측정

Acetylcholinesterase (AChE)의 활성은 Ellman 등(18)의 방법을 응용하여 450 nm에서 효소반응초기부터 5분간의 흡광도 변화를 측정하여 산출하였다. 시료의 AChE 억제활성도는 시료를 가하지 않은 상태의 효소활성도로부터 환산

하였다.

과산화수소에 유도된 세포사멸 억제효과

MTT assay에서 세포 수 측정은 cell proliferation kit I (Roche)를 사용하여 실험하였다. 배양 세포들을 96 well plate에 4×10^4 cells/mL 수준으로 접종하여 24 시간 후 과산화수소 단독처리와 시금치 추출물을 함께 처리하여 24 시간동안 배양하였다. 배양이 끝난 세포에 solution I을 가해주고 다시 37°C에서 4 시간 더 배양하여 MIT를 환원시켜 생성된 formazan crystal을 현미경으로 관찰하고 solution II를 가하여 37°C에서 다시 overnight하여 용해시킨 후 microplate reader를 이용하여 560 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포의 생존율 (%)은 과산화수소 무첨가구의 흡광도에 대한 시료 첨가구의 상대적인 %로 나타내었다.

Amyloid β -peptide 유도성 신경세포사멸의 보호 작용 측정

Amyloid β -peptide에 의해서 유도되는 세포 사멸을 억제할 수 있는지 상기에서 설명한 MTT assay를 이용하여 실험하였다. 배양 세포들을 96 well plate에 4×10^4 cells/mL 수준으로 접종하여 24 시간 후 amyloid β -peptide₍₂₅₋₃₅₎ 단독처리와 추출물을 함께 처리하여 48 시간동안 배양하였다. 배양이 끝난 세포의 생존율은 MTT assay에 의하여 측정하였으며, 세포의 생존율은 과산화수소 무첨가구의 흡광도에 대한 시료 첨가구의 상대적인 %로 나타내었다.

결과 및 고찰

시금치 추출물의 항산화 활성을 측정하기 위해 DPPH 및 FRAP assay를 실시하였다 (Fig. 1, 2). 그 결과, 기존의 알려진 항산화 물질인 BHT(butylated hydroxytoluene, Sigma)의 DPPH radical 소거활성은 72%로 나타났으며 시금치 추출물 1, 3, 5 μ L를 처리함에 따라 각각 8, 17, 및 20%의 소거활성을 나타냈다(Fig. 1). Kang 등(19)이 밤꽃 추출물의 전자공여능을 비교한 결과 17.22%이었으며, Kim 등(20)이 한국 약용 및 식물자원의 항산화성 식물자원이 20% 미만의 활성을 보고한 바와 비교하였을 때, 시금치의 추출물은 매우 높은 전자 공여능을 가진 자원으로 확인되었다. FRAP assay는 여러 가지 물질의 환원력 즉 ferric reducing ability를 측정하는 방법으로, pH 3.6에서 ferric tripyridyltriazine (Fe^{III} -TPTZ) complex가 reducing agent에 의해서 ferrous tripyridyltriazine (Fe^{II} -TPTZ) complex로 될 때 흡광도를 측정하는 것이다. FRAP assay 결과, 시금치 추출물의 처리시 추출물의 농도가 높을수록, 그리고 시간이 경과할수록 환원력이 증가되는 것을 볼 수 있었다.

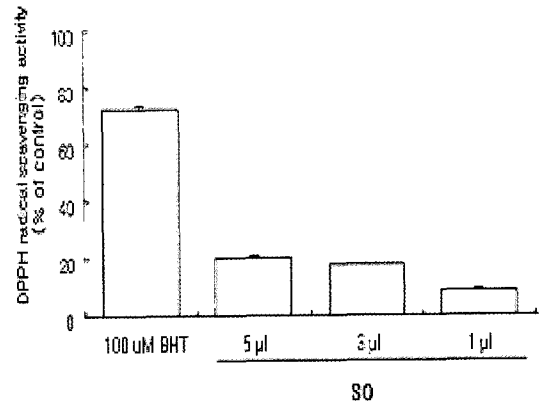


Fig. 1. Effects of *Spinacia oleracea* extracts on DPPH radical scavenging activity.

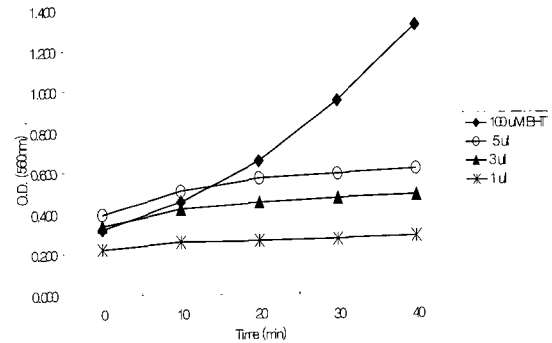


Fig. 2. Antioxidant activity of *Spinacia oleracea* extract by FRAP assay in dose- and time-dependent manner.

한편, 노인성 치매로부터 유발되는 기억력 상실, 학습력 저하 등 각종 인지기능장애는 대뇌 기저부의 acetylcholine 성 신경세포의 손상으로부터 기인되므로 acetylcholine 성 신경세포의 기능을 강화시켜줄 수 있는 약물의 개발이 효과적인 것으로 판단된다. Kim 등(21)이 37종의 식물 추출물에서 Acetylcholinesterase (AChE) 저해 활성을 살펴본 결과, 당근에서 28.3%, 고추나물에서 21.5%, 땃딸기에서 19.4%로 약 20% 이상의 AChE를 저해하는 활성을 보였고, 박하에서 13.2%의 저해활성을 나타내고 있었으나, 그 외 추출물에서는 10% 이하의 활성을 나타내거나 또는 활성을 전혀 나타내지 않았다. 이러한 연구추세에 따라 시금치 추출물의 AChE 활성에 미치는 영향을 분석해 본 결과, 시금치 추출물의 첨가 농도가 높을수록 AChE 를 저해하는 활성이 유의적으로 증가하였다(Fig. 3). 이미 시판되고 있는 Tacrine, Donepezil, Rivastigmine 등의 AChE inhibitor를 인지 기능이 손상된 환자에게 투여함으로써 뇌중의 acetylcholine 함량을 증가시켰고 이는 곧 알츠하이머병 환자들에게서 인지기능과 학습 기능의 개선이 있었다는 많은 연구 보고가 있는 점으로 미루어 볼 때 시금치 추출물도 *in vitro*에서 AChE 를 저해하는 활성이 있다고 판단된다(22).

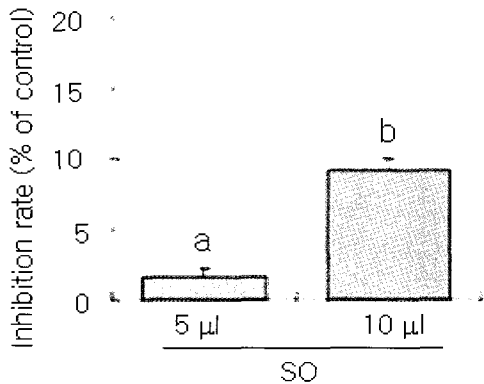


Fig. 3. Acetylcholinesterase inhibitory activity of *Spinacia oleracea* (SO) extract.

^{a,b}Values with different letters are significantly different by SPSS and t-test at $P < 0.005$.

과산화수소는 생물학적으로 반응성이 매우 약하지만 주요 효소 활성 부위에 있는 thiol group을 산화시켜 불활성화를 초래하거나 10~100 μ M 이상의 농도에서 세포에 직접적인 손상을 유발하기도 한다. 또한 superoxide 등의 radical이 생체막을 통과하지 못하는 반면 이들은 생체막을 통과할 수 있으며, transition metal(Fe^{2+} , Cu^{2+})이 존재할 때는 Fenton 반응에 의해서 반응성이 매우 큰 hydroxyl radical로 환원될 수 있다(23). 따라서 과산화수소를 처리한 후 SH-SY5Y에 대한 시금치 추출물의 세포 사멸 억제력을 알아보았다. 먼저 과산화수소를 농도별로 처리하여 MTT assay를 실시하였다. 농도별 과산화수소에 따른 세포 사멸 정도를 알아본 결과 100, 200, 및 500 μ M 농도별로 과산화수소를 처리한 군에서는 대조군에 비해 세포가 각각 57, 37, 및 28%의 생존율을 보여 과산화수소 농도가 증가함에 따라 세포사멸율도 증가한다는 것을 알 수 있었다(Fig. 4). 농도별 과산화수소에 따른 시금치 추출물의 세포 보호능을 살펴

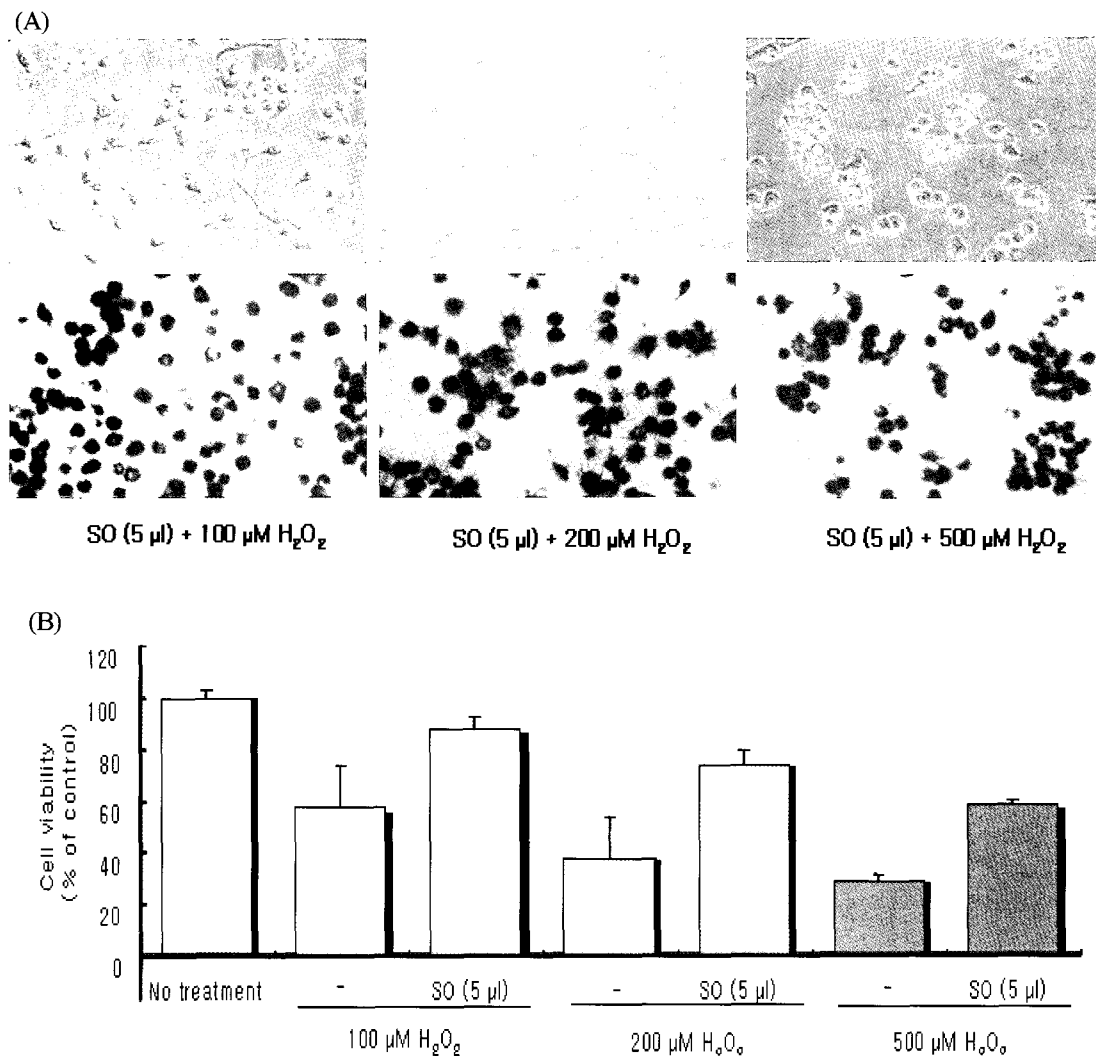


Fig. 4. Protective effect of *Spinacia oleracea* (SO) extract on H_2O_2 -induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells.

A : Protection of hydrogen peroxide-induced cell damage by SO extract. B : Cell viability was determined by MTT assay. SH-SY5Y cells were treated with indicated concentrations of H_2O_2 with/without SO extract for 24 hr. Values are means + S.D. from four independent experiments.

보았다. 100 μ M의 과산화수소를 처리했을 때 시금치 추출물은 87%의 상대적인 세포생존율을 보여 과산화수소 단독 처리했을 때보다 세포생존율이 높은 것으로 나타났다. 200 μ M 과산화수소를 처리했을 때 시금치 추출물은 73%의 상대적인 생존율을 보여 과산화수소 단독 처리했을 때보다 세포생존율이 높은 것으로 나타났다. 500 μ M의 과산화수소를 처리했을 때는 시금치 추출물은 58%정도의 상대적인 세포생존율을 보여 낮은 농도의 과산화수소를 처리했을 때보다 세포보호능이 적게 나타났다.

이러한 amyloid β -peptide에 의해 유도되는 세포사멸의 회복을 조사하기 위해 본 실험에서는 인간 유래의 뇌종양세포인 SH-SY5Y에 amyloid β -peptide(25-35)를 농도별 처리하여 MTT assay로 시금치 추출물이 어떠한 영향을 미치는지를 조사하였다(Fig. 5). 그 결과 amyloid β -peptide(25-35)의 농도에 따라 세포 사멸이 증가하는 것을 볼 수 있었고, 50 μ M의 amyloid β -peptide를 처리했을 때 대조군에 비해 약 40%의 세포 사멸율을 나타내었다. 또한 대조군의 정상 세포들이 신경돌기를 가지고 있는 것과는 달리 부정형이었

으며, 세포들이 well 중앙으로 모여 엉기는 모습이 관찰되었고, amyloid β -peptide의 처리 농도가 높을수록 이러한 경향이 뚜렷하게 나타났다. 다음으로 50 μ M amyloid β -peptide와 시금치 추출물을 함께 처리하면 오히려 대조군보다 더 낮은 세포 생존율을 보였는데, 이는 antioxidant에 의해서 radical이 제거되는 경우도 있지만, 오히려 radical 반응이 연쇄적으로 유발되어 세포 사멸이 더 많이 유도된 것으로 보이나 자세한 분자기전은 더욱 많은 연구가 되어야 명확해 질 것으로 추측된다.

요 약

Amyloid β -peptide에 의해 유도되는 세포사멸을 보호하는 물질을 검색하기 위하여 250여 식물 재료 및 식품성분으로부터 스크리닝한 결과 가장 효과가 있는 시금치 추출물을 이용하여 뇌신경세포사멸(neuronal cell death)을 어느 정도 보호할 수 있는지를 알아보았다. 시금치 추출물이 항산화 활성과 acetylcholinesterase 활성에 대한 저해효과는 시금치 추출물 처리농도가 높을수록 유의적으로 높게 나타났다. 과산화수소와 amyloid β -peptide에 의해 유도된 SH-SY5Y 세포주의 세포사멸에 대한 시금치추출액의 억제효과를 살펴본 결과, 과산화수소에 의한 세포사멸에 대하여 시금치 추출물은 억제효과를 나타내었으나, amyloid β -peptide의 경우는 세포사멸억제효과를 나타내지 않았다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구사업과제(HMP-B050042)의 연구지원으로 수행된 결과의 일부입니다.

참고문헌

1. Choi, K.G. (2003) The long-term care and dementia policy in welfare states. Soc. Welfare Policy, 17, 55-75
2. Lemiere, J., Van, G.D. and Dom, R. (1999) Treatment of Alzheimer's disease: an evaluation of the cholinergic approach. Acta. Neurol. Belg., 99, 96-106
3. Hardy, G. (2003) Alzheimer's disease: genetic evidence points to a single pathogenesis. Ann. Neurol., 54, 143-144
4. Avila, J. (2006) Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology. FEBS Lett., 580, 2922-2927
5. Golde, T.E. and Echman, C.B. (2001) Cholesterol

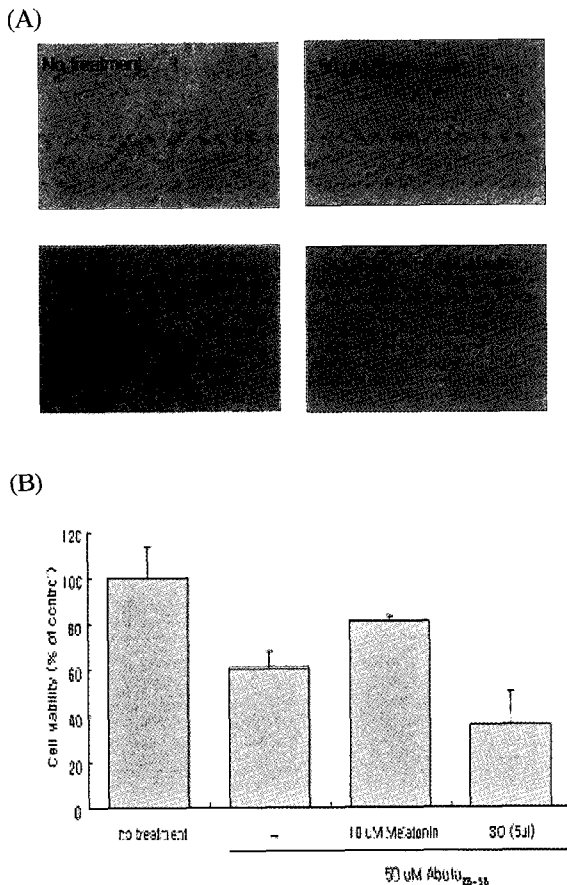


Fig. 5. Protective effect of *Spinacia oleracea* (SO) extract on amyloid β -induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells.

(A) Representative micrographs showing SH-SY5Y cells with or without extract for 48 hr. (B) Cell viability was determined by MTT assay.

- modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Discov. Today*, 6, 1049-1055
6. Luigi, P., Rudolph, E.T. and Dora, M.K. (2003) Alzheimer's disease : the cholesterol connection. *Nat. Neurosci.*, 6, 345-351
 7. Kosik, K.S., Joachim, C.L. and Selkoe, D.J. (1986) Microtubule-associated protein tau (τ) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 83, 4044-4048
 8. Harada, J. and Sugimoto, M. (2000) Activation of caspase-3 in β -amyloid-induced apoptosis of cultured rat cortical neurons. *Brain Res.*, 843, 311-323
 9. Goodman, Y. and Mattson, M.P. (1994) Secreted forms of β -amyloid precursor protein protect hippocampal neurons against amyloid β -peptide-induced oxidative injury. *Exp. Neurol.*, 128, 1-12
 10. Selkoe, D.J. (2000) Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 924, 17-25
 11. Pederson, W.A., Kloczewiak, M.A. and Bluszajin, J.K. (1996) Amyloid beta-protein reduces acetylcholine synthesis in a cell line derived from cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 93, 8068-8071
 12. Talesa, V.N. (2001) Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech. Aging Dev.*, 122, 1961-1969
 13. Maeda, N., Hada, T., Murakami-Nakai, C., Kuriyama, I., Ichikawa, H., Fukumory, Y., Hiratsuka, J., Yoshida, H., Sakaguchi, K. and Mizushima, Y. (2005) Effects of DNA polymerase inhibitory and antitumor activities of lipase-hydrolyzed glycolipid fractions from spinach. *J. Nutr. Biochem.*, 16, 121-128
 14. Matsubara, K., Matsumoto, H., Mizushina, Y., Mori, M., Nakajima, N., Fuchigami, M., Yoshida, H. and Hada, T. (2005) Inhibitory effect of glycolipids from spinach on in vitamin and ex vivo angiogenesis. *Oncol. Rep.*, 14, 157-160
 15. Porrini, M., Riso, P. and Oriani, G. (2002) Spinach and tomato consumption increases lymphocyte DNA resistance to oxidative stress but this is not related to cell acrotenoid concentrations. *Eur. J. Nutr.*, 41, 95-100.
 16. Wang, Y., Chang, C.F., Chou, J., Chen, H.L., Deng, X., Harvey, B.K., Cadet, J.L. and Bickford, P.C. (2005) Dietary supplementation with blueberries, spinach, or spirulina reduces ischemic brain damage. *Exp. Neurol.*, 193, 75-84
 17. Park, J.Y., Heo, J.C., Woo, S.U., Yun, C.Y., Kang, S.W., Hwang, J.S. and Lee, S.H. (2006) Anti-inflammatory and cellular protective effects on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity of grasshopper extracts. *Korean J. Food Preserv.*, 13, 796-802
 18. Metodiewa, D. and Koska, C. (2000) Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. *Neurotox. Res.*, 1, 197-233
 19. Kang, M.J., Shin, S.R. and Kim, R.S. (2002) Antioxidative and free radical scavenging activity of water extract from dandelion (*Taraxacum officinale*). *Korean J. Food Preserv.*, 9, 253-259
 20. Kim, Y.C. and Chung, S.K. (2002) Relative oxygen radical species scavenging effects of Korean medical plant leaves. *Food Sci. Biotechnol.*, 11, 407-411
 21. Kim, D.I., Lee, S.H., Hur, E.Y., Cho, S.M. and Park, H.J. (2005) Screening of natural plant resources with acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, 34, 427-432
 22. Racchi, M., Mazzucchelli, M., Porrello, E., Lanni, C. and Govoni, S. (2004) Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules. *Pharmacol. Res.*, 50, 441-451
 23. Valko, M., Morris, H., Cronin, M.T. (2005) Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*, 12, 1161-1208
 24. Yan, L.M., Tatarek-Nossol, M., Velkova, A., Kazantzis, A., Kapurniotu, A. (2006) Design of a mimic of nonamyloidogenic and bioactive human islet amyloid polypeptide (IAPP) as nanomolar affinity inhibitor of IAPP cytotoxic fibrillogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 2046-2051

(접수 2007년 2월 10일, 채택 2007년 6월 20일)