

정신분열증 치료제에 의한 사람 글루탐산염 탈수소효소 동종효소의 억제효과

남아름¹, 김인식², 양승주^{1*}

¹건양대학교 임상병리학과, ²을지대학교 임상병리학과

Inhibitory Effects of Human Glutamate Dehydrogenase Isozymes by Antipsychotic Drugs for Schizophrenia

A-Reum Nam¹, In-Sik Kim², Seung-Ju Yang^{1*}

¹Department of Biomedical Laboratory Science, Konyang University

²Department of Biomedical Laboratory Science, School of Medicine, Eulji University

요약 글루탐산염(Glutamate)은 척추동물의 중추신경계에서 중요한 흥분성 신경전달물질 중의 하나이다. 글루탐산염의 대사를 조절하는 사람 글루탐산염 탈수소 효소(hGDH)는 정신분열증(schizophrenia) 환자의 대뇌에서 발현이 증가한다는 연구들이 있었다. 본 연구에서는 정신분열증과 연관된 항정신성약물인 haloperidol, risperidone, (±)-sulpride, chlopromazine hydrochloride, melperone, (±)butaclamol, domperidone, clozapine에 의한 hGDH의 효소활성변화를 확인하고자 하였다. 우선, 유전자 재조합을 통해 hGDH 동종효소 hGDH1, hGDH2를 합성하였다. 합성된 hGDH1과 hGDH2에 대한 항정신성약물의 억제효과를 효소검사법(enzyme assay)을 통해 확인한 결과, haloperidol, (±)-sulpride, melperone, clozapine에 의해 hGDH1과 hGDH2의 효소활성이 억제되었다. 또한, 단백질 인산화 효소 측정법(kinase assay)을 하여 haloperidol이 기질인 알파-케토글루타르산에 대하여는 비경쟁적 저해반응(noncompetitive inhibition)을, NADH에 대하여서는 반경쟁적 저해반응(uncompetitive inhibition)이 나타나는 것을 확인하였다. 입체성 다른 자리 작동체(allosteric effector)인 L-leucine이 다른 정신병치료제에서는 hGDH2의 억제를 회복시켰지만 오직 haloperidol에서는 효소의 활성이 회복되지 않았다. 따라서 본 연구는 hGDH1과 hGDH2에서 항정신성약물에 의한 효소활성 억제를 비교하여 확인하였으며, 중추신경계에서 haloperidol이 GDH 활성 조절과 함께 글루탐산 농도를 조절할 수 있다는 가능성을 제시한다.

Abstract Glutamate is one of the major excitatory neurotransmitters in the central nervous system of vertebrates. Human GDH (hGDH) is the enzyme that regulates the glutamate metabolism and its expression is higher in the brains of schizophrenia patients than in normal subjects. This study examined the changes in the hGDH enzymatic activity caused by antipsychotic drugs (haloperidol, risperidone, (±)-sulpride, chlopromazine hydrochloride, melperone, (±)butaclamol, domperidone, clozapine) related to schizophrenia. First of all, hGDH isozymes (hGDH1, hGDH2) were synthesized by genetic recombination. As a result of the enzyme assay, haloperidol, (±)-sulpride, melperone and clozapine had an inhibitory effect on the hGDH isozymes. In addition, haloperidol showed a non-competitive inhibition against the substrate, 2-oxoglutarate. In contrast, it showed an uncompetitive inhibition against another substrate, NADH. The inhibitory effect of haloperidol on hGDH2 was abolished by the presence of L-leucine, an allosteric effector of hGDH, but by not other antipsychotic drugs. These results revealed the inhibition of enzyme activity by psychotropic drugs in hGDH isoenzymes (hGDH1 and hGDH2) and the possibility that haloperidol may be used to regulate the GDH activity and glutamate concentration in the central nervous system.

Keywords : Antipsychotic drug, Glutamate, Human Glutamate Dehydrogenase (hGDH), Isozyme, Non-competitive inhibition, Schizophrenia, Uncompetitive inhibition

이 논문은 2011년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2011-0013651)

*Corresponding Author : Seung-Ju Yang(Konyang Univ.)

Tel: +82-42-600-6372 email: sjyang@konyang.ac.kr

Received November 13, 2015

Revised (1st December 2, 2015, 2nd December 30, 2015)

Accepted January 5, 2016

Published January 31, 2016

1. 서론

정신분열병(Schizophrenia)은 사회적, 업무적 기능이 저하된 정신병적 증상을 나타내는 심각한 정신질환(Psychiatric disorder)으로 현재까지 치료방법이 없다 [1, 2]. 정신분열증은 전 세계 인구의 1% 이상을 차지하며 [3, 4], 환자들은 주로 청소년이나 20, 30대의 젊은 성인층이기 때문에 [5] 환자 자신의 사회활동뿐만 아니라 경제적인 손실, 나아가 가족의 붕괴를 초래한다. 더욱이 정신분열증의 정확한 발병 원인은 잘 알려져 있지 않기 때문에 현재의 치료방식은 질병의 증상을 완화하는데 중점을 두고 있다. 증상을 감소시키기 위해 현재 사용 중인 약물로는 도파민 수용체(dopamine receptor) 등의 신경전달물질 수용체(neurotransmitter receptor)를 막는 기존 약물(typical antipsychotic drug)인 haloperidol 등 [6]과 비교적 최근에 발견된 신약(atypical antipsychotic drug)인 risperidone, clozapine 등이 있다 [7]. 정신분열증의 생물학적 원인은 신경전달물질(neurotransmitter)의 균형 이상, 또는 그 수용체(receptor)의 기능이상, 대뇌의 구조와 기능의 이상, 유전적 요인 등으로 알려져 있지만, 확실한 치료적 대상(therapeutic target)이 없어 치료제 개발이 특히 어려운 질환이다.

글루탐산염(Glutamate)은 척추동물의 중추신경계에서 흥분성 신경전달 기능을 수행하는 중요한 신경전달물질 중의 하나이다 [8]. 하지만 글루탐산염의 흥분성 독성은 다양한 퇴행성질환의 중요한 원인이 될 수 있다고 밝혀진 바 있다 [9]. 특히, 두개 관 내 출혈(head trauma) [10], 정신분열증(schizophrenia) [11], 그리고 파킨슨병(Parkinsonism) [12] 등의 뇌질환과 밀접한 관계가 있다고 밝혀져 왔다.

사람 글루탐산염 탈수소효소(Human Glutamate dehydrogenase; hGDH)는 사립체(mitochondria)내에 존재하는 효소(enzyme)로 세포내의 여러 대사에 관여하는 동시에, 앞서 말한 중요한 신경전달물질 중의 하나인 글루탐산염(Glutamate)의 대사를 조절하는 핵심적인 효소이다 [13]. hGDH는 보조인자(cofactor) NAD^+ 또는 $NADP^+$ 의 존재 하에서 글루탐산염을 2-oxoglutarate로 전환하는 반응을 촉진시키거나 역반응으로 글루탐산염의 대사를 조절하며, 대략 50-60 kDa 정도의 분자량이 동일한 구성단위(subunit)가 모여 이뤄진 다중결합 단백질(multimeric protein)이다 [13]. 체내 여러 부위에서 발

현되는 "Housekeeping gene"인 hGDH1과는 달리 hGDH2는 신경세포(neuron) 과 고환(testis)에서 특이적으로 발현되기 때문에 [14], hGDH2가 글루탐산염의 대사와 대뇌의 에너지 대사를 조절하는 중요한 효소이고, 정신분열증과 같은 퇴행성 뇌 질환에 있어서도 hGDH1보다 더 많은 관여를 할 것이라 예상되었다. 실제로 해마에 존재하는 후발성 기억 관련 유전자의 하나가 hGDH라는 사실이 밝혀져 뇌의 기억 및 학습 작용에서 중요한 효소라는 것을 뒷받침해 주고 있으며 [15], hGDH의 발현을 억제 하였을 때 도파민성 신경세포사가 유발되고 도파민의 유입이 감소된다는 연구 결과 역시 hGDH의 활성이 도파민 신경세포의 생존에도 깊은 관계가 있음을 보여 주었다 [12]. 이 외에도 많은 연구결과들이 hGDH가 신경보호 단백질(neuroprotective protein)로서의 기능을 한다는 것을 뒷받침해 주었다. 그러나 hGDH 동종효소(isozyme)에 따른 관련 질환의 구체적인 발병기전에서의 차이에 대해서는 밝혀진 바가 없어 신경-특이적(nerve-specific) hGDH2의 존재에 대한 의문점들이 풀리지 않고 있다. 특히 기존의 연구들은 hGDH1과 hGDH2에 대한 기능적 차이를 구분하지 않고 있어, 정신분열증과 같은 정신질환이나 퇴행성 뇌 질환에서 신경 특이적인 hGDH2가 어떤 기능을 하는지에 대한 연구는 계속 진행되어야 하는 실정이며, GDH 동위효소를 분리하여 생화학적 변화를 본 연구는 아직까지 보고되지 않았다.

따라서 본 연구자는 hGDH1과 hGDH2에서의 항정신병 약물에 의한 효소활성을 비교하여 확인함으로써, 정신분열증에 있어 두 동위효소 간의 차이를 밝히고자 하였다.

기존의, 그리고 새로 발견된 항 정신병 약물(typical and atypical antipsychotic drugs)인 Haloperidol, Risperidone, (\pm)-sulpride, Chlopromazine hydrochloride, Melperone, (\pm)-butaclamol, Domperidone, Clozapine 등을 이용하여 재조합 hGDH(recombinant hGDH)의 동위효소(isozymes)에 대한 효소활성의 억제효과를 확인하였다. 그 중 가장 많은 억제를 보여주는 haloperidol, (\pm)-sulpride, melperone, clozapine 등에서 어떤 특정한 경향(inhibition pattern)이 있는 지 확인해보고, 입체성 다른 자리 작동체(allosteric effector)인 L-leucine이 항 정신병약물의 효소 활성 억제 효과를 회복시켰고, 예외로 haloperidol에서는 그런 효과가 없음을 입증하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 재료

Haloperidol, Risperidone, (±)-sulpride, Chlopromazine hydrochloride, Melperone, (±)butaclamol, Domperidone, Clozapine, NADH, NAD⁺, 2-oxoglutarate는 Sigma Chemical Co. 에서 구매하였다. 도데실 황산나트륨-폴리 아크릴 아마이드 겔 전기 영동 및 웨스턴블롯(Western blot)에서 마커 단백질 및 프리-캐스트 겔은 NOVEX에서 구입 하였다. 저 분자량 마커 단백질은 Bio-Rad에서 구입 하였다. 다른 모든 화학 물질과 용매는 시약 등급 이상이였다. 전체적인 실험과정은 fig. 1.과 같다.

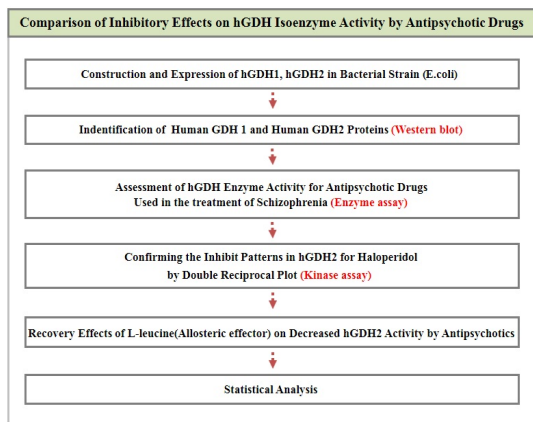


Fig. 1. The strategy of this study.

2.2 hGDH1(hGDH2³⁹⁰⁻⁴⁴⁸)hGDH1와 hGDH2 (hGDH1³⁹⁰⁻⁴⁴⁸)hGDH2 동종효소의 합성 및 합성된 단백질 유무 확인

본 연구에 필수적인 사람 글루탐산염 탈수소효소 I (hGDH1) 및 사람 글루탐산염 탈수소효소II (hGDH2) 유전자들은 이미 오래전 본 연구자와 공동연구자에 의해서 화학적으로 합성하여 *E. coli* 내에서 대량으로 얻는데 성공하였다 [16]. 재조합 hGDH는 수용성 형태로 만들어 졌으며, 활성도나 분자량 및 기타 생화학적 특성에 있어 조직에서 분리한 효소들과 동일하였다. 이렇게 화학적으로 합성된 hGDH 유전자는 대략 30 염기쌍(bases)마다 고유의 제한효소 처리부위(restriction enzyme sites)가 존재하여 원하는 어느 부위든 자유롭게 돌연변이 유전자 삽입법(cassette mutagenesis)을 수행할 수 있게 고안되었다. 이러한 합성 유전자(synthetic

genes) 및 돌연변이 유전자 삽입법을 이용하여 단백질의 활성부위 및 조절인자 결합부위의 구조에 관한 연구결과를 발표한 바 있다 [17-19].

2.3 *E. coli* 균주(Bacterial Strains)

Invitrogen에서 구매한 *E. coli* DH5a는 유전자 운반체를 매개로한 형질전환(plasmid-mediated transformations)의 숙주(host strain) 균으로 사용되었다. *E. coli* PA340 (*thr-1 fhuA2 leuB6 lacY1 supE44 gal-6 gdh-1 hisG1 rfbD1 galP63 Δ(gltB-F)500 rpsL19 malT1 xyl-7 mtl-2 argH1 thi-1*)은 미국 예일 대학교의 *E. coli* 유전자 보관 센터(Genetic Stock Center, Yale University, New Haven, CT, USA)의 Dr. Mary K.B. Berlyn에게 제공받았으며, 유전자 운반체(plasmid)에 의해 생성된 GDH의 활성을 테스트하는데 사용되었다. *E. coli* BL21 (DE3)은 재조합 hGDH2의 높은 발현을 통한 대량의 효소를 얻기 위해 사용되었다.

2.4 효소 검사법(Enzyme Assay)과 단백질 인산화 효소 측정법(Kinetic Assay)을 이용한 효소의 활성 측정

본 연구자가 이전의 연구에서 한 방법을 이용하여 측정하였다 [17-19]. hGDH 동종효소 hGDH1, hGDH2들을 각각 *E. coli* 을 초음파분쇄기로 용해하여 수용성 형태로 얻은 세포 내 단백질을 His-tag affinity column으로 정제하여 사용하였다. 아크릴아마이드 겔 전기영동법 (Polyacrylamide Gel Electrophoresis; PAGE)와 Western blot 기법을 이용하여 수용성의 hGDH 효소(단백질)의 존재를 확인하였다 (Fig 1). 25℃에서 50 mM Triethanolamine pH8.0, 100 mM Ammonium acetate, 0.1 mM NADH, 1mM ADP, 2 mM EDTA, 2 mM 2-oxoglutarate를 넣어 반응시키고, 340 nm에서 흡광도계(spectrophotometer)를 이용하여 흡광도에 의한 hGDH의 활성정도를 측정할 수 있었다. Enzyme 1 unit은 25 °C에서 1μmol 을 산화시키는데 필요한 효소의 양이다. *Km* 값과 *Vmax* 값을 구하기 위해 이중 역수 그래프(double-reciprocal plot) 분석을 이용하였다.

2.5 데이터 분석

달리 언급하지 않는 한, 각 실험 결과 값들은 같은 조건에서 삼중(triplet) 실험결과의 평균값을 의미한다. 또

한, 이 값들의 표준 편차를 구해 각각의 그래프에서 오차 막대로 표시하였다.

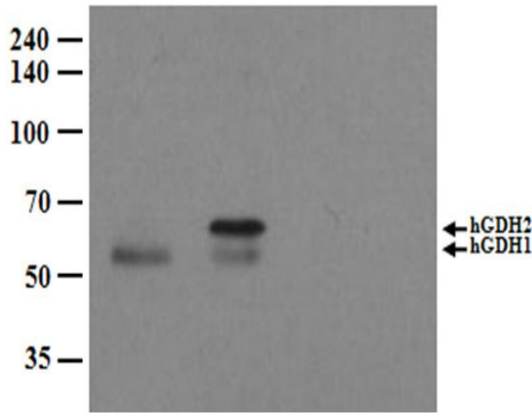


Fig. 2. Electrophoresis of hGDH isozymes (A) Western blot analysis of hGDH proteins (B) SDS-PAGE of purified hGDH proteins

3. 결과

3.1 기존 항 정신병 약물 또는 새로운 항 정신병 약물의 재조합 hGDH 동위효소에 대한 활성 억제효과

발현 및 정제된 사람 글루탐산 탈수소 효소(hGDH) 동종효소(isoenzyme)에 대한 항 정신병 약물인 Haloperidol, Risperidone, (±)-sulpride, Chlopromazine hydrochloride, Melperone, (±)butaclamol, Domperidone, Clozapine의 농도에 따른 효소활성억제효과를 확인하였다 (Fig 3). 항 정신병 약물에 의한 hGDH 동종효소의 활성억제는 이전의 연구 결과들과 일치했지만 모든 약물에서 억제효과가 나타나지는 않았다. 기존의 약물(Typical drugs) 혹은 신약(Atypical drugs) 간의 억제효과 또한 특정한 패턴을 보이지 않았다. 실험에 사용한 약물 중 Haloperidol, (±)-sulpride, Melperone, Clozapine 에서 약물의 농도가 증가함에 따라 효소활성이 감소하는 것을 확인할 수 있었다 (Fig 3 A, C, E, H). 하지만 본 연구자가 예상했던 바와는 달리, hGDH2에 대한 항 정신병 약물의 활성 억제효과는 hGDH1에 대한 억제효과와 같거나 혹은 더 낮았다. 이러한 결과는 항 정신병 약물에 의한 hGDH의 억제효과가 신경특이적인(nerve-specific) 동종효소인 hGDH2에 영향을 끼치지 않고, 오히려 house-keeping isoenzyme인

hGDH1에 특정하게 작용한다는 사실을 보여주는 결과이다. 또한, Chlopromazine hydrochloride나 Domperidone의 경우에는 hGDH2의 효소 활성을 오히려 증가시킨다는 결과를 볼 수 있다 (Fig 3 D, G). 즉, 정신분열증에서 사용되는 도파민 수용체(dopamine receptor)에 친화력(affinity)을 가지는 항 정신병 약물들의 hGDH에 대한 억제경향은 hGDH2보다는 hGDH1에서 더욱더 많이 나타났으며, chlopromazine hydrochloride나 domperidone 같은 특정 약물들은 오히려 hGDH의 활성제(activator)로서 작용한 것을 보여준다.

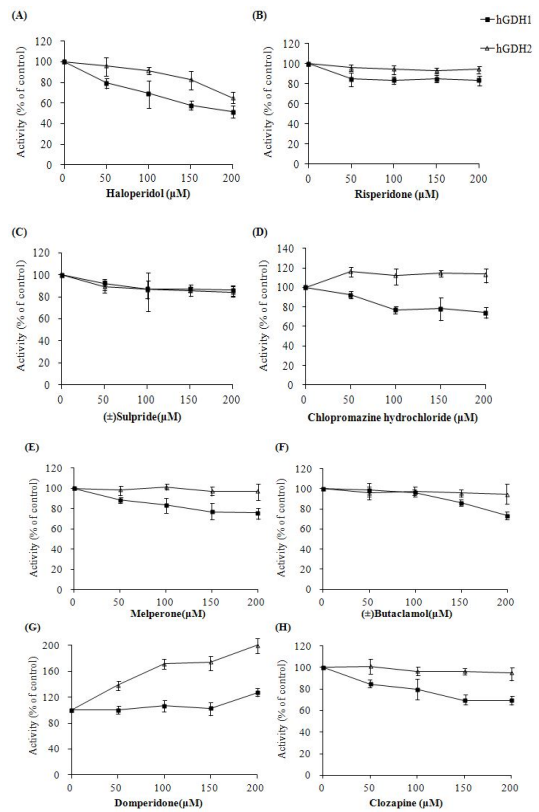


Fig. 3. Concentration-dependent inhibition of hGDH1 and hGDH2 by typical and atypical antipsychotics (A) Haloperidol, (B) Risperidone, (C) (±)-sulpride, (D) Chlopromazine hydrochloride, (E) Melperone, (F) (±)Butaclamol, (G) Domperidone, (H) Clozapine

3.2 이중 역수 그래프(Double reciprocal plot)로 나타낸 hGDH2의 Haloperidol에 의한 활성억제 효과의 패턴

hGDH의 활성을 억제시키는 항 정신병 약물인 Haloperidol, (\pm)-sulpride, Clozapine, Melperone의 억제 경향을 확인하기 위해 hGDH의 기질 농도를 변화시켜 단백질 인산화 효소법(kinetic assay)을 수행하고 이중 역수 그래프(double reciprocal plot)로 확인하였다. hGDH는 다른 자리 효소(allosteric enzyme)이기 때문에 자극제(effector)에 의한 효소의 활성이 일정하게 조절되지 않는 경우가 많았다. 그 중 hGDH2에 대한 haloperidol의 억제 패턴만이 가장 의미 있게 확인되었다. hGDH의 기질인 2-oxoglutarate에 대해서는 효소에 대한 비경쟁적 저해반응(noncompetitive inhibition)을 확인할 수 있었고, 조효소(coenzyme)인 NADH에 대해서는 효소에 대한 반경쟁적 저해반응(uncompetitive inhibition)을 확인할 수 있었다 (Fig 4). 이는 haloperidol에 의한 hGDH2의 활성억제에서 기질과 다른 부위에서 효소와 반응하여 hGDH2를 억제한다는 것을 보여주는 결과이다.

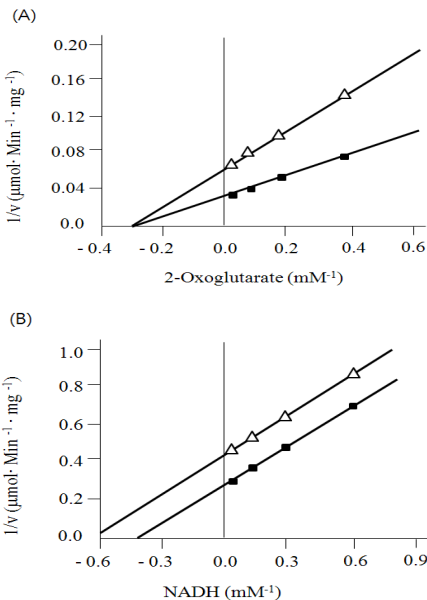


Fig. 4. The effects of haloperidol on hGDH2 activity. Km and Vmax of hGDH2 was obtained the presence and absence of 200 μM Haloperidol from initial velocity data and linear regression analysis of double-reciprocal plots. ■, control (hGDH2 only); Δ hGDH2 with 100 μM haloperidol.

3.3 항 정신병 약물에 의한 hGDH2의 활성억제에서 L-leucine의 회복효과

hGDH의 다른 자리 활성제(allosteric activator)인 L-leucine의 처리에 따른 hGDH 동종효소의 항신병 약물에 의한 억제 회복을 확인해 보았다. 어떤 약물도 처리하지 않은 상태에서 L-leucine의 농도를 점차 증가시켰을 때 효소 활성도는 에스자형 그래프를 보이기는 했지만 농도와 비례하여 활성이 증가한 것을 확인할 수 있었다. 효소 활성을 억제하는 것으로 확인된 4가지 항 정신병 약물(haloperidol, (\pm)-sulpride, melperone, clozapine) 중에서 L-leucine에 의해서 활성이 회복되지 않는 것은 haloperidol이 유일하였다 (Fig 5). 실험한 약물 중 hGDH1처럼 억제하였을지라도 10mM의 농도의 L-leucine에도 활성이 회복되지 않은 사실은 주목할 만하다. 이 결과에 따르면 hGDH2에 대한 haloperidol의 억제 효과는 hGDH1과는 다르게 아미노산(amino acid)에 의한 hGDH의 활성과 관련이 있을 수도 있다고 예상할 수 있다. 향후 hGDH1과의 변화 및 아미노산활성에 대한 억제가 일어나는 것에 대한 연구와 신경세포에 재조합 hGDH 동종효소를 형질도입(transfection)하여 세포 내 항 정신병 약물과의 연계성을 확인할 것이다.

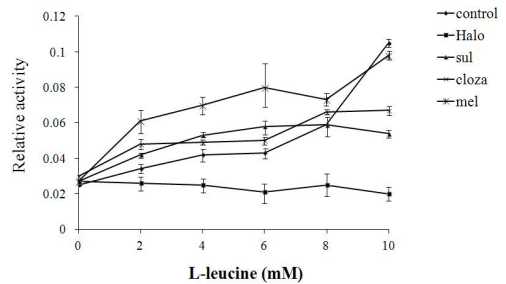


Fig. 5. Effects of L-leucine on inhibition of hGDH2 by antipsychotics. Control, no drug treatment; Halo, Haloperidol; sul, (\pm)-sulpride; cloza, Clozapine; mel, Melperone. Each drug was treated with 100 μM concentration

4. 고찰 및 결론

본 연구자는 hGDH1과 hGDH2에서의 항정신병 약물에 의한 효소활성을 비교하여 확인함으로써, 정신분열증에 있어 두 동위효소 간의 차이를 밝히고자 하였다. 먼저, 항 정신병 약물 중 기존약물과 신약(typical and

atypical antipsychotic drugs)인 haloperidol, risperidone, (\pm)-sulpride, melperone, chlorpromazine hydrochloride, (\pm)-butaclamol, domperidone, clozapine 등을 이용하여 recombinant hGDH 동위효소(isoenzyme)에 대한 효소 활성의 억제효과를 확인하였다. 그러나 본 연구자가 예상했던 바와는 달리 신경특이적(nerve-specific) hGDH2에서 보다 hGDH1에서의 억제효과가 두드러지지 않는 결과를 보였다. hGDH1과 hGDH2의 정신분열증 약물에 의한 활성억제의 차이를 확인하지는 못하였으나, 그 중 가장 많은 억제를 보여주는 haloperidol, (\pm)-sulpride, melperone, clozapine 등에서 억제효과의 규칙성(inhibition pattern)이 있는 지 확인하였다. 그 결과, haloperidol이 기질인 알파-케토글루타르산에 대하여는 비경쟁적 저해 반응(noncompetitive inhibition)을, NADH에 대하여서는 반경쟁적 저해반응(uncompetitive inhibition)이 나타났다. 이러한 결과는 클로로퀸의 결합 부위가 약물의 결합에 의한 형태 변화에 기인 할 수 있다. 2- 옥소 글루타레이트 및 NADH와 억제 효과의 것과 다르다는 것을 나타내며 기존의 연구인 chloroquine에서의 hGDH2에 대한 활성억제 유형과 유사했다 [20]. L-leucine (hGDH의 allosteric effector)이 항정신병약물에 의한 효소 활성 억제효과를 회복시켰고, 그 회복은 유일하게 haloperidol에서는 나타나지 않음 또한 입증함으로써 앞서 설명한 내용을 뒷받침하였다.

본 연구에서 우리는 동위효소의 새로운 억제제를 찾기 위해 일반적으로 사용하는 단백질 인산화 효소 측정법(kinetic assay)을 사용하여 haloperidol이 신경특이성 hGDH2의 잠재적 억제제라는 사실을 최초로 발견하였고 이것은 항 정신분열증 약물로의 개발 가능성을 보여주는 데 그 의의가 있다.

References

- [1] Perez SM, Lodge DJ. New approaches to the management of schizophrenia: focus on aberrant hippocampal drive of dopamine pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. 8:887-896, 2014.
- [2] Valencia M, Fresán A, Barak Y, Juárez F, Escamilla R, Saracco R. Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psycho-social remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 11:2339-2348, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S87335>
- [3] McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2:13, 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-2-13>
- [4] Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*. 12:305 - 315, 2010.
- [5] Nitin Gogtay, Nora S. Vyas, Renee Testa, Stephen J. Wood, and Christos Pantelis. Age of Onset of Schizophrenia: Perspectives From Structural Neuroimaging Studies *Schizophr Bull* 37 (3): 504-513, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbr030>
- [6] Jiyeon Kwak, Yangmi Kim. The effect of anti psychotics and antidepressants on the TREK2 channel. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, 13:5:2125-2132, 2012.
- [7] Rauser, L., Savage, J. E., Meltzer, H. Y., & Roth, B. L. Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299(1), 83-89, 2001.
- [8] Haris, M., Nath, K., Cai, K., Singh, A., Crescenzi, R., Kogan, F., & Reddy, R. Imaging of glutamate neurotransmitter alterations in Alzheimer's disease. *NMR in biomedicine*, 26(4), 386-391, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.2875>
- [9] Javitt, D.C. Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int. Rev. Neurobiol*. 78:69-108, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.024>
- [10] Magnuson, J., Leonessa, F., Ling, G.S. Neuropathology of explosive blast traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 12:570 - 579, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-012-0303-6>
- [11] Beasley, C. L., Pennington, K., Behan, A., Wait, R., Dunn, M. J., Cotter, D. Proteomic analysis of the anterior cingulate cortex in the major psychiatric disorders: Evidence for disease-associated changes. *Proteomics*. 6:3414-3425, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pmic.200500069>
- [12] Plaitakis, A, and Shashidharan, P. Glutamate transport and metabolism in dopaminergic neurons of substantia nigra: implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Neurol*. 247 Suppl 2, II25-II35, 2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00007757>
- [13] C Anthony Altar, Marquis P Vawter and Stephen D Ginsberg. Target Identification for CNS Diseases by Transcriptional Profiling. *Neuropsychopharmacology* 34, 18 - 54, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.172>
- [14] Spanaki C, Zaganas I, Kleopa KA, Plaitakis A. Human GLUD2 Glutamate Dehydrogenase Is Expressed in Neural and Testicular Supporting Cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 285(22):16748-16756. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.092999>
- [15] Cavallaro, S., D'Agata, V., Manickam, P., Dufour, F., & Alkon, D. L. Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences, 99(25), 16279-16284, 2002.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.242597199>

- [16] Yang, S. J., Huh, J. W., Hong, H. N., Kim, T. U., & Cho, S. W. Important role of Ser443 in different thermal stability of human glutamate dehydrogenase isozymes. FEBS letters, 562(1), 59-64, 2004.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(04\)00183-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00183-8)
- [17] Choi, M.M., Kim, E.A., Huh, J.W., Choi, S.Y., Cho, S.W., Yang, S.J. siRNA mediated silencing of human glutamate dehydrogenase induces apoptosis in neuroblastoma cells. Biotechnol Appl Biochem. 51, 107-110, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/BA20070190>
- [18] Myung-Min Choi, Jae-Wan Huh, Seung-Ju Yang, Eun Hee Cho, Soo Young Choi, Sung-Woo Cho, Identification of ADP-ribosylation site in human glutamate dehydrogenase isozymes, FEBS Letters, vol. 579, no. 19, pp. 4125-4130, 2005.
- [19] Seung-Ju Yang, Jae-Wan Huh, Hea-Nam Hong, Tae Ue Kim, Sung-Woo Cho, Important role of Ser443 in different thermal stability of human glutamate dehydrogenase isozymes 1, FEBS Letters, Vol. 562, no. 3, pp. 59-64, 2004.
- [20] Choi, M., Kim, E., Choi, S. Y., Kim, T. U., Cho, S., & Yang, S. Inhibitory properties of nerve-specific human glutamate dehydrogenase isozyme by chloroquine. Journal of biochemistry and molecular biology, 40(6), 1077, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2007.40.6.1077>

양 승 주(Seung-Ju Yang)

[정회원]



- 2002년 2월 : 연세대학교 일반대학원 임상병리학과 (이학석사)
- 2005년 2월 : 연세대학교 대학원 임상병리학과 (이학박사)
- 2005년 8월 ~ 2006년 8월 : Emory University, Post-doc.
- 2006년 9월 ~ 현재 : 건양대학교 임상병리학과 교수

<관심분야>

임상생화학, 뇌신경과학

김 인 식(In-Sik Kim)

[정회원]



- 2000년 2월 : 연세대학교 일반대학원 임상병리학과 (이학석사)
- 2003년 2월 : 연세대학교 일반대학원 임상병리학과 (이학박사)
- 2004년 2월 : 아산생명과학연구소 (울산의대) Post doc.
- 2004년 3월 ~ 현재 : 을지대학교 임상병리학과 교수

<관심분야>

면역학, 혈액학

남 아 름(A-Reum Nam)

[정회원]



- 2014년 2월 : 건양대학교 임상병리학과 (보건학사)
- 2014년 ~ 현재 : 건양대학교 일반대학원 임상병리학과 석사과정

<관심분야>

임상생화학, 면역학, 유전학