

## 흰쥐 재생 간의 Malate Dehydrogenase 의 활성치\*

계명대학교 의과대학 생화학교실

김여희 · 문교철 · 곽춘식

= Abstract =

### Malate Dehydrogenase Activity in the Regenerating Rat Liver

You Hee Kim, MD; Kyo Cheol Mun, MD; Chun Sik Kwak, PhD

*Department of Biochemistry, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

A study was made on the changes in the activities of the following during 6 post-operative days: Cytosolic and mitochondrial malate dehydrogenase of regenerating rat livers, and rat serum malate dehydrogenase after 70% (median and left lateral lobes) partial hepatectomy. The activities of lactate dehydrogenase and alanine aminotransferase in both serum and cytosol of regenerating rat liver were also measured.

After partial hepatectomy in the rats, activity of serum malate dehydrogenase tremendously increased in the span between the 12 hours and the second day. The activity of cytosolic malate dehydrogenase in the regenerating liver significantly increased from the first to the second day after partial hepatectomy. However, no significant changes in hepatic mitochondrial malate dehydrogenase was noted throughout the experiments.

The activities of serum lactate dehydrogenase and alanine aminotransferase markedly elevated after partial hepatectomy. And activity of alanine aminotransferase significantly decreased in the hepatic cytosol after partial hepatectomy but hepatic cytosolic lactate dehydrogenase showed no change.

### 서 론

Malate dehydrogenase (L-malate: NAD<sup>+</sup> oxidoreductase, EC 1.1.1.37; MDH)는 생체내에서 가역적으로 L-malate와 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)로부터 oxaloacetate와 NADH+H<sup>+</sup>를 생성하는 반응을 촉매하는 효소(Berman, 1969; Wilkinson, 1976)로서 동물에서는 심근, 골격근, 간 및 신장에서 많이 함성되며(Davies 및 Kun, 1957; Dölken 등, 1974; Wilkinson, 1976; Tyagi 등 1977; Comte 및 Gautheron, 1978;

Passarella 등, 1980; Crow 등, 1982) 세포내에서 는 cytosol과 mitochondria에 존재되어 있는 것(Wilkinson, 1976; Passarella 등 1980; Crow 등 1982; McEvily 등, 1985)으로 알려져있다. 크리코이 효소는 된중에 출현하는 미기능성 효소의 한가지로 심근경색증, 감염성 질환, 간경변증, 폐쇄성 심장, 황달을 수반하는 질환, 폐암에서 혈중에 증가되며(Wacker 등, 1956; Bing 등, 1957; Hess, 1958; Aquilina 및 Farmworth, 1960; West 등, 1961) 특히 담즙중체적에서는 감소된다(라 및 이, 1985)고 한다.

간위의 값을 부분간적하면 간류된 간엽은 급격히

\* 본 논문은 1986년도 통상의료인 조사 연구이므로 다루지 않음.

재생되어 비대해지며 이때 물질대사는 심한 변동을 초래하고(Becker, 1963; Ksukada 및 Lieberman, 1964; Lieberman 및 Kane, 1965; Bucher, 1967; 김, 1968a; 김, 1968b; 박등, 1968; 권, 1969) 아울러 각종 물질대사에 관여하는 효소들의 활성도도 간 재생이 왕성한 시기에 증감된다(Ksukada 및 Lieberman, 1964; Fausto 및 Van Lancker, 1965; Okubo 및 Chandler, 1974; Nagatsu 등, 1976; 박 및 조, 1978; Clement, 1979; Sakas 및 Cook, 1979; 박, 1980; Sheid, 1985). 따라서 MDH도 간에서 주로 합성되는 효사이므로 재생간에서 그 활성의 변동이 있을 것으로 생각된다. 그러나 이에 대한 보고는 찾아 볼 수 없었다.

이 연구는 재생간에서의 MDH 활성변동을 알아보기 위한 것으로서, 건강한 흰쥐를 사용하여 간을 부분절제한 후 6일 동안 경시적으로 혈청과 재생간에서 cytosolic MDH와 mitochondrial MDH를 측정하는 한편, 혈청 및 재생간의 lactate dehydrogenase (lactate: NAD<sup>+</sup> oxidoreductase, EC 1.1.1.27; LDH)와 alanine aminotransferase, EC 2.6.1.2; ALT)의 활성도 함께 측정하여 그 결과를 상호 비교 검토한 것이다.

## 재료 및 방법

**동물 및 처치** : 동물은 4주이상 같은 조건으로 사육한 체중 320~360gm이 되는 Sprague-Dawley종의 숫 흰쥐 55마리를 사용하였으며 정상군, 가수술군 및 간염절제술군으로 나누어서 가수술 또는 간염절제술 후 12시간, 1일, 2일, 3일 및 6일에 이들 쥐를 각각 5마리씩 죽여 실험에 제공하였다.

각 실험군들은 개별관리 수용하였으며 실험 전에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 시판되는 제일사료주식회사의 제품을 사용하였으며 물과 함께 자유로이 먹도록 하였다.

간염절제술은 효소활성의 일종변동을 고려하여 쥐를 일정한 시간에 죽일 수 있도록 수술시간을 조절하였으며, 12시간 절식시킨 후 가능한 한 무관상태를 유지하면서 ether 마취하에서 실시하였다.

흰쥐의 간염절제술은 복부 정중선을 따라 상복부를 약 2cm 절개하여 간의 증엽과 좌측외엽을 복강 밖으로 압출하고 인접 조직간의 인대를 절단한 후 간엽의 기저부위를 절제한 뒤간엽을 절제하였다. 절제된 간엽은 전체간의 약 70%가 되며 이것은 원태간(original liver)으로 하였다. 가수술은 간염절

제만 하지 않고 그 외 모든 조작은 간염절제술과 동일하게 하였다.

**시약** : 이 실험에 사용한 시약들 중 효소활성측정용의 기질이 되는 시약들은 Sigma 사의 제품 중 고순도의 제품을 선택하였으며, 그 외 일반 시약들은 특급 또는 일급품을 사용하였다.

**간적출 그리고 cytosol 및 mitochondria의 분리** : 모든 실험군에서 간의 적출은 12시간 절식시킨 후에 ether 마취하에서 시행하였으며, 복부대동맥으로부터 채혈하여 쥐를 실험사시키고 간을 적출하였다. 적출한 간은 2~4°C의 0.25M sucrose액으로 잘 씻고 면포로 균등히 압박하여 간에 남아 있는 sucrose액을 가능한 한 모두 제거하였다. 그리고 채혈한 혈액은 원심분리하여 혈청을 얻고 곧 효소활성도를 측정하였다. 적출한 간은 즉시 2~4°C로 냉각한 후 잘게 썰어서 절편으로 만들고 혼합하여, 그중 3gm을 취하여 9배량의 0.25M sucrose액을 넣어 teflon glass homogenizer(Thomas 사 제품, chamber clearance 0.005~0.007 inch)로 2~4°C를 유지하면서 400rpm의 속도로 조심스럽게 5회왕복마쇄하여 10w/v% 간균질액을 만들었다. 그리고 sucrose density gradient 초원심분리법(박 및 박, 1986)으로 mitochondria를, 초원심분리법(박 및 박, 1986)으로는 cytosol을 각각 분리하였다. 즉 10w/v% 간마쇄균질액을 571×g(average relative centrifugal force, 이하 생략함)에서 10분간 원심분리하여 조직의 미다핵부분, nuclei 및 plasma membrane 부분을 제거한 다음, 그 상청액을 7,796×g에서 20분간 원심분리하여 pellet과 상청액을 얻었다. 그리고 이 과정에서 얻은 상청액을 다시 104,400×g에서 1시간 원심분리하여 상청액을 얻었으며 이 상청액을 cytosol분획으로 사용하였다. 한편 위의 7,796×g에서 20분간 원심분리하는 과정에서 얻은 pellet을 0.25 M sucrose액에 현탁시키고, 이액을 20~40 w/v% sucrose linear density gradient 용액을 넣은 원심관 상부에 부하시켜 45,200×g에서 20분간 원심분리하여 얻은 pellet를 0.25M sucrose액에 재현탁시켜 7,769×g에서 20분간 원심분리하여 pellet를 얻었으며 이 pellet를 mitochondria 분획으로 사용하였다.

위의 모든 조작은 2~4°C에서 행하였으며, 사용한 원심분리기는 Du Pont Sorvall RC-5B refrigerated super speed centrifuge와 OTD 65B ultracentrifuge였으며, sucrose linear density gradient 용액의 제조는 gradient former(ISCO model

750)를 사용하여 제조하였다.

**효소액 조제:** 분리한 mitochondria는 단백질량으로 5mg/ml가 되도록 0.25 M sucrose액으로 현탁시켰으며, 이 현탁액을 ultrasonic dismembrator (Fischer model 300)로 20±0.4 K cycles/sec로 2분씩 5회 초음파파쇄를 하고 이것을 cytosol분획과 더불어 MDH 효소액으로 사용하였다(탁 및 이, 1985) 그리고 LDH 및 ALP의 효소액은 cytosol분획을 그대로 사용하였다.

**효소활성도 측정:** 혈청 및 간 MDH의 활성도 측정은 oxaloacetate와 NADH를 기질로 하여 30°C에서 2분간 반응시키는 동안에, 340nm 파장에서 최대흡수대를 갖는 NADH가 산화되어 NAD<sup>+</sup>로 되면서 감소하는 흡광도로써 효소활성을 정량하는 Siegel 및 Bing(1956)의 법에 의하였다. 그리고 이 효소활성의 단위는 1분간에 1ml 혈청 또는 1mg의 단백질이 반응하여 생성한 NAD<sup>+</sup>를 n mole로 나타내었다.

혈청 및 간 LDH 활성도 측정은 L-lactate를 기질로 하고 조효소로서 NAD<sup>+</sup>를, 중간전자운반체로 phenazine methosulfate를 그리고 발색시약으로 INT (2-(P-iodophenyl)-3-p-nitrophenyl-5-phenyltetrazolium chloride)를 사용하여 37°C에서 5분간 반응시켜 생성되는 formazan의 자색을 비색정량하는 Babson 및 Phillips (1965)의 방법에 의하였으며 단위는 Wröblewski (1955) 단위로 환산하여 나타내었다.

혈청 및 간 ALT 활성도 측정은 L-alanine과 α-ketoglutarate를 기질로 사용하여 25°C에서 10분간 반응시키는 동안에 생성된 pyruvic acid가 NADH 및 lactate dehydrogenase (bovine heart type IX, Sigma Co.) 공존하에서 lactate로 환원될 때 감소하는 흡광도로써 효소활성을 정량하는 Karmen 등(1955)의 방법에 의하였다. 이 효소의 활성의 단위는 1ml 혈청 또는 1mg의 단백질이 25°C, 340nm에서 흡광도가 0.001감소하는 활성능을 1단위로 하는 Karmen 단위로 나타내었다.

이 실험에서 채택한 효소활성도 측정법들의 정확도를 높이기 위하여 Sigma사의 표준효소를 사용하여 검정하였으며 같은 시료에 대하여 2회 측정하여 그 평균치를 취하였다. 이 실험에서 각 효소의 활성도 측정에 사용한 분광광도계는 computer controlled enzyme spectrophotometer (Varian Cary 210)였다.

**단백정량:** 효소액 중의 단백질량은 0.5N-perchloric acid와 methanol-ether 혼합액 (3:1)으로 된

백을 정제하는 Colowick 및 Kaplan (1957)법으로 효소액 중의 단백을 정제한 다음 biuret법(Gornall 등, 1949)으로 정량하였다.

얻어진 각종 성적들의 평균치 중 상호비교가 필요한 경우는 Student t-검정법(Scheffler, 1980)에 의하여 검정하였다.

### 성적

**흰쥐에서 간엽절제 후의 혈청 및 재생간에서의 MDH 활성도:** 간엽절제 또는 가수술 후 경시적으로 측정한 혈청 MDH, 재생간의 cytosolic MDH 및 mitochondrial MDH의 활성도는 도 1과 같다. 간엽절제 후 혈청 MDH 활성도는 12시간부터 급격히 증가하여 가수술군에 비해 약 3.4배(P<0.001)의 증가를 보이고, 이후 1일째는 약 2.5배(P<

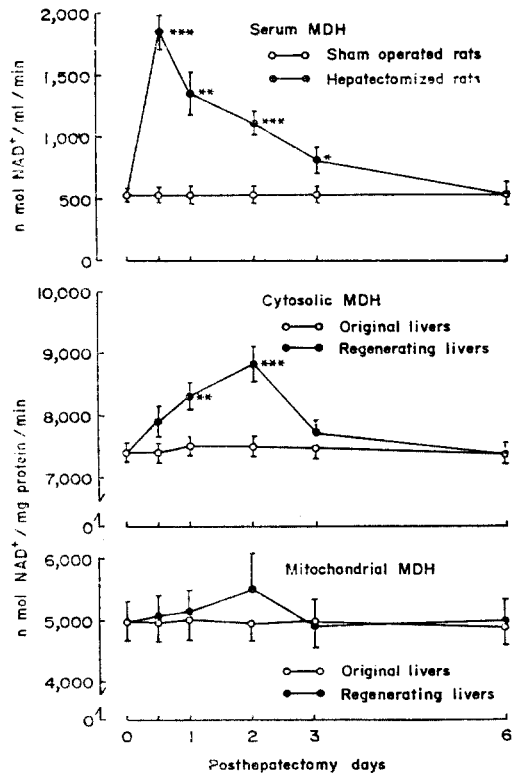


Fig. 1. Malate dehydrogenase (MDH) activity of serum and liver after partial hepatectomy in rats. Vertical brackets at point indicated mean ± SD with 5 rats in each group.

+: P<0.05, \*\*: P<0.01, \*\*\*: P<0.001

Table 1. Activity of serum lactate dehydrogenase (LDH) after partial hepatectomy in rats

Post-hepatectomy days	L D H Wröblewski unit/ml	
	Sham (%)	Hepatectomy (%)
0.5	490±165 (100)	2,075±258*** (423)
1	492±162 (100)	2,052±321*** (417)
2	487±168 (100)	2,017±238*** (414)
3	491±172 (100)	1,650±231*** (336)
6	484±179 (100)	1,136±258** (235)

The data are expressed as mean ± SD with 5 animals in each group; Sham = sham operation, Hepatectomy = hepatectomized animals. Significant difference from sham operated animals (\*\*; P<0.01, \*\*\*; P<0.001).

0.01), 2일에는 약 2.1배(P<0.001), 3일에는 약 1.6배(P<0.05)의 증가를 보이다가 6일에는 정상으로 회복되었다. 간의 cytosolic MDH도 12시간째의 재생간에서 증가되나 유의적차는 없었으며, 이후 1일째 재생간에서는 원태간에 비해 약 1.1배(P<0.01), 2일째 재생간에서는 약 1.2배(P<0.001)의 증가를 보였으나 3일 및 6일째 재생간에서는 유의적인 증가를 보이지 않았다. 그리고 mitochondrial MDH는 2일째 재생간에서 증가되나 통계학적 의의는 없었다.

**흰쥐에서 간엽절제 후의 혈청 및 재생간에서의 LDH 활성도 :** 간엽절제 또는 가수술 후에 경시적으로 측정된 혈청 LDH 및 간의 cytosolic LDH의 활성도는 도 1 및 2와 같다. 간엽절제 후 혈청 LDH의 활성도는 혈청 MDH와 마찬가지로 12시간부터 급격히 증가되어 가수술군에 비해 약 4.2배(P<0.001)의 증가를 보였으며, 이후 2일에도 계속 약 4.2배(P<0.001)의 증가를 보이다가 이후 감소되나 3일 및 6일에도 계속 높은치를 유지하였다. 그러나 간의 cytosolic LDH는 1일 및 2일째 재생간에서 약간 증가되는 경향을 보였다.

**흰쥐에서 간엽절제 후의 혈청 및 재생간에서의 ALT의 활성도 :** 간엽절제 또는 가수술 후 경시적으로 측정된 혈청 ALT 및 간의 cytosolic ALT의 활성도는 도 2와 같다. 혈청 ALT도 혈청 MDH와 비슷하게 간엽절제후 12시간부터 급격히 증가하여 가수술군에 비해 약 29배(P<0.001)의 증가를 보였으며 이후 1일에는 약 25배(P<0.001), 2일에는 약

Table 2. Activity of cytosolic lactate dehydrogenase (LDH) of regenerating liver in rats

Post-hepatectomy days	L D H Wröblewski unit/mg protein	
	Original liver (%)	Regenerating liver (%)
0.5	2,130±315 (100)	2,218±367 (104)
1	2,120±296 (100)	2,308±387 (109)
2	2,145±330 (100)	2,320±396 (108)
3	2,136±327 (100)	2,176±378 (102)
6	2,152±318 (100)	2,162±348 (100)

The data are expressed as mean ± SD with 5 animals in each group.

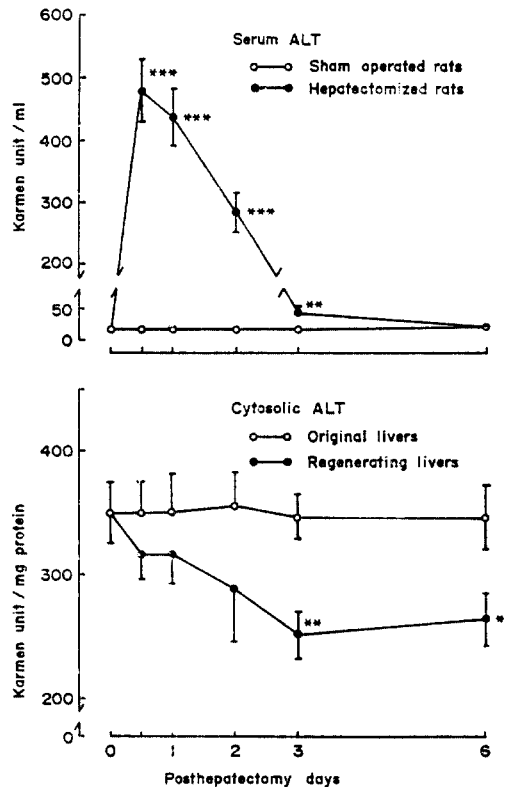


Fig. 2. Alanine aminotransferase (ALT) activity of serum and liver after partial hepatectomy in rats. Vertical brackets at point indicated mean ± SD with 5 rats in each group. \*; P<0.05, \*\*; P<0.01, \*\*\*; P<0.001

17배( $P < 0.001$ ), 3일에는 약 2.5배( $P < 0.01$ )의 증가를 보이다가 6일에는 정상으로 회복되었다. 그러나 재생간의 cytosolic ALT는 오히려 원래값에 비해 감소되는 경향을 나타내었다. 즉 12시간 및 1일째의 재생간은 원래값에 비해 각각 약 11%의 감소를 보였으며 2일째 재생간은 약 19%의 감소를, 그리고 3일과 6일째의 재생간은 각각 27%( $P < 0.01$ )와 약 24%( $P < 0.05$ )의 감소를 보였다.

### 고 찰

이 연구는 린퀴의 간염을 전제할 후 자 시기의 재생간에서 MDH의 활성이 어떻게 변동되는지를 알아 보기 위한 것이다. 린퀴에서 일부 간염을 간헐적인 잔류간염을 왕성한 재생력을 나타내게 때문에(Becker, 1963; Ksukada 및 Lieberman, 1964; Lieberman 및 Kane, 1965) 린퀴의 간염결핵은 재생간의 물질대사 연구의 model로서 널리 이용되고 있다(Ksukada 및 Lieberman, 1964; Fausto 및 Van Lancker, 1965; Lieberman 및 Kane, 1965; Bucher, 1967; Fritzson, 1967; 김, 1968a; 김, 1968b; 박 등, 1968; 권, 1969; Lamy 등, 1973; Okubo 및 Chandler, 1974; 직 및 조, 1978; Clement, 1979; Sekas 및 Cook, 1979; 권, 1980; Sheid, 1985). 린퀴 간의 약 70%가 되는 간의 간염과 좌후간염을 전제하면 잔류된 간염은 수술 후 24시간을 경과하여 간의 DNA, RNA 및 단백질성이 증가되고 단백질성에 관여하는 효소들의 활성이 높아진다(Becker, 1963; Ksukada 및 Lieberman, 1964; Lieberman 및 Kane, 1965; Bucher, 1967; 김, 1968a; 김, 1968; 권, 1969)고 한다. 그리고 린퀴에서 간세포가 활발한 시기는 1일에서 3일 사이라고 하며(김, 1968a; 김, 1968b)이 시기에는 특히 각종 효소들의 활성이 잘 변동된다(Ksukada 및 Lieberman, 1964; Fausto 및 Van Lancker, 1965; Lieberman 및 Kane, 1965; Fritzson, 1967; Lamy 등, 1973; Okubo 및 Chandler, 1974; Nagasue 등, 1976; 직 및 조, 1978; Clement, 1979; Sekas 및 Cook, 1979; 박, 1980; Sheid, 1985). 재생간에서 증가되는 효소들 보편 alkaline phosphatase(안 및 조, 1978), leucine aminopeptidase(권, 1980),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase(안 및 조, 1987), 5'-nucleotidase(안 및 조, 1987), sialyltransferase(Clement, 1979), adenosine aminohydrolase(Sheid, 1985), glucosamine synthetase(Okubo 및

Chandler, 1974), acid phosphatase(Lamy 등, 1973)등을 들 수 있으며 이들 효소의 증가 시기는 간세포가 활발한 시기인 1일에서 3일 사이의 재생간에서라고(Lamy 등, 1973; Okubo 및 Chandler, 1974; 직 및 조, 1978; Clement, 1979; 박, 1980; Sheid, 1985; 안 및 조, 1987)한다. 그러나 uracil reductase(Fritzson, 1967), C $\beta$ A reductase(Fritzson, 1967), catalase(Lamy 등, 1973), urate oxidase(Lamy 등, 1973), D-amino acid oxidase(Lamy 등, 1973) 및 L- $\alpha$ -hydroxy acid oxidase(Lamy 등, 1973)등은 간세포가 활발할 때 오히려 감소한다고 한다.

이 실험에서 린퀴의 간염을 간헐했을 때 린퀴 MDH 및 ALT는 12시간부터 3일 사이에, 그리고 린퀴 LDH는 실험전기간 동안 현저한 활성 증가를 보였다. 그러나 잔 ALT는 3일 및 6일째 재생간에서 약간 감소되었으며 LDH는 재생간에서 변동은 보이지 않았다. 한편 간의 cytosolic MDH 활성은 1일 및 2일째 재생간에서 증가되었으나 mitochondrial MDH 활성은 재생간에서는 별 변동을 보이지 않았다.

이 실험에서 린퀴와 간의 ALT 정리는 안 및 조(1987)의 보고와 일치된다. 그리고 안 및 조(1987)에 의하면 간염전제 후 3일까지의 결핵에서 ALT가 증가한 것은 재생간에서 유래된 것이 아니라 간염결핵 부위에 조금 남아있던 간염 조직으로부터 기인하는 과정에서 ALT가 누출되어 나타난 결과라고 하였으며, 재생간에서의 ALT의 감소는 그 현상을 알 수 없다고 하였다. 이 실험에서 린퀴 MDH가 ALT와 마찬가지로 간염전제후 12시간부터 3일 사이에 현저한 증가를 보여 주었다. ALT, LDH 및 MDH는 세포막의 투과성이 한정된 때 혈장으로 다량 누출되어 증가되는 효소(Linde, 1958; 직 및 조, 1985; 직 및 이, 1985)로 알려져 있는 만큼, 이 실험에서 린퀴 MDH 및 LDH의 증가도 역시 간조직으로부터 다량 누출되어 나타난 결과일 것이다. 그러나 이들의 증가원인은 재생간에서의 누출이라고 보기는 어려우며 린퀴 ALT와 마찬가지로 간염결핵 부위의 간염 조직으로부터 누출된 것이 증가된 것이라 생각된다. 그리고 이 실험에서 간염전제 후 1일 및 2일째 재생간에서의 cytosolic MDH의 활성 증가인 MDH가 린퀴 간세포가 활발한 시기의 결핵에서 특별히 조직만이 활성이 증가되는 효소라는 것만을 알지했을 뿐 그 증가의 원인이 무엇인지는 이 실험만으로는 밝힐 수가 없으며, 또한 이

효소의 활성 증가는 효소함량의 증가인지를 촉매효율의 증가인지도 분명하지 않다. 그리고 이 실험으로서는 재생간에서의 ALT의 감소원인도 알 수는 없다. 따라서 이를 해명하기 위해서는 앞으로 계속 추구해 보아야 하겠다.

## 요 약

재생간에서 MDH 활성변동을 알아보기 위하여 건 강한 흰쥐를 사용하여 간을 약 70% 부분절제하고 6일 동안 경시적으로 혈청과 재생간에서 cytosol과 mitochondria의 MDH를 측정하는 한편 혈청과 재생간의 ALT도 함께 측정하였다.

혈청 MDH의 활성은 간염을 절제했을 때 12시간, 1일 및 2일에 현저히 증가되었으나 6일에는 정상으로 회복되었다.

재생간의 cytosolic MDH의 활성도도 1일 및 2일에 증가되었다. 그러나 mitochondrial MDH 활성은 재생간에서 의의있는 변동을 보이지 않았다.

간염을 절제했을 때 혈청 LDH의 활성은 실험기간 동안 현저히 증가되었다. 그러나 재생간의 LDH는 별 변동을 보이지 않았다.

간염을 절제했을 때의 혈청 ALT의 활성은 혈청 MDH와 마찬가지로 12시간, 1일 및 2일에 현저히 증가되었다. 그러나 재생간의 ALT는 3일 및 6일 때 재생간에서 약간 감소되었다.

이상 성적으로 보아 재생간의 MDH 활성도는 간 재생이 왕성한 시기인 간염절제 후 1일 및 2일에 cytosol에서 활성이 증가되는 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

안광옥, 박춘식 : 흰쥐 재생간의 5'-Nucleotidase 및 Gamma-Glutamyl Transpeptidase의 활성치. 제정의대논문집 1987; 6권 제2제에정

Aquilina JT, Farmworth WE: Alteration of serum enzymes in clinical myocardial infarction. *Am Heart J* 1960; 59: 166.

Babson AL, Phillips GE: A rapid colorimetric assay for serum lactic dehydrogenase. *Clin Chem Acta* 1965; 12: 210.

Barman TE: *Enzyme handbook*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1969; 1: 57.

Becker FF: Restoration of liver mass following partial hepatectomy. *Am J Pathol* 1963; 43: 497.

Bing RJ, Castellanos A, Siegel A: Diagnostic value of malic dehydrogenase and phosphohexose isomerase; Preliminary report of findings in patients with myocardial infarction and liver disease. *JAMA* 1957; 164: 647.

Bucher NLR: Experimental aspects of hepatic regeneration. *N Engl J Med* 1967; 277: 738.

Clement P: Effect of partial hepatectomy and hydrocortisone administration on liver and serum sialyltransferase activities. *Biochim Biophys Acta* 1979; 583: 14.

Colowick SP, Kaplan NO: Method for isolation and degradation of labeled protein, in *Method Enzymology*. New York, Academic Press, 1957; 4: 708.

Comte J, Gautheron DC: The markers of pig heart mitochondrial subfractions. II. On the association of malate dehydrogenase with inner membrane. *Biochimie* 1978; 60: 1299.

Crow KE, Braggins TJ, Batt RD, Hardman MJ: Rat liver cytosolic malate dehydrogenase: Purification, kinetic properties, role in control of free cytosolic NADH concentration analysis of control of ethanol, metabolism using computer simulation. *J Biol Chem* 1982; 257: 14217.

Davies DD, Kun E: Isolation and properties of malic dehydrogenase from ox heart mitochondria. *Biochem J* 1957; 66: 307.

Dölken G, Leisner E, Pette D: Turnover of malate dehydrogenase isozymes in rabbit liver and heart. *Eur J Biochem* 1974; 47: 333.

Fausto N, Van Lancker JL: Molecular mechanisms of liver regeneration. IV. Thymidylc kinase and deoxyribonucleic acid polymerase activities in normal and regenerating liver. *J Biol Chem* 1965; 240: 1247.

Fritzson P: Dephosphorylation of pyrimidine nucleotides in the soluble fraction of homogenates from normal and regenerating rat

- liver. *Eur J Biochem* 1967 ; 1 : 12.
- Gornall AG, Bardawill CJ, David MM: Determination of serum protein by means of biuret reaction. *J Biol Chem* 1949 ; 177 : 751.
- Hess B: DPN-dependent enzymes in serum. *Ann N Y Acad Sci* 1958 ; 75 : 292.
- Karmen A, Wröblewski F, La Due JS: Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955 ; 34 : 126.
- 김동성 : 백서에 있어서 간염결핵 후 재생시기의 간 단백질 및 혈장단백의 합성속도에 관하여. 현대의학 1968a ; 8 : 192.
- 김종태 : 재생간의 in vitro 에 있어서의 단백질합성과 humoral factor. 경북의대잡지 1968b ; 9 : 39.
- Ksukada K, Lieberman I: Metabolism of nucleolar ribonucleic acid after partial hepatectomy. *J Biol Chem* 1964 ; 239 : 1564.
- 곽춘식 : 간엽부분절제한 흰쥐 혈청 및 재생간장의 Leucine Aminopeptidase 의 활성도. 경북의대잡지 1980 ; 21 : 500.
- 곽춘식, 장영규 : 흰쥐 간엽세포간장의 5'-Nucleotidase 와 Gamma-Glutamyl Transpeptidase 의 활성치. 제령의대논문집 1985 ; 4 : 1.
- 곽춘식, 조준승 : 흰쥐 재생간의 Alkaline phosphatase 의 활성치. 한국생화학회지 1978 ; 11 : 151.
- 곽연식, 김종태, 정태호 : 간엽부분 절제한 흰쥐 간장 및 혈청의 Cholesterol 함량변동에 관하여. 현대의학 1968 ; 8 : 517.
- 곽춘식, 곽정식 : 흰쥐 간세포 분획법 1. Mitochondria 및 Microsome 의 분리. 제령의대논문집 1986 ; 5 : 45.
- 곽춘식, 이상일 : 흰쥐 간엽세포간의 Malate Dehydrogenase 의 활성치. 제령의대논문집 1985 ; 4 : 131.
- 권기경, 유호열 : Ethionineol 백서재생간의 단백질 합성에 미치는 영향. 경북의대잡지 1969 ; 10 : 183.
- Lamy J, Lamy JN, Schmitt M, Weill J: Effect d'une hepatectomie minimale sur l'activite de la catalase et des oxydases peroxysomales du foie du rat. *Biochimie* 1973 ; 55 : 1491.
- Lieberman I, Kane P: Synthesis of ribosomes in the liver after partial hepatectomy. *J Biol Chem* 1965 ; 240 : 1737.
- Linde S: A comparison between the patterns (GOT, GPT, LDH) in serum and tissue extracts in cardiac hepatic disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1958 ; 10 : 303.
- McEvily AJ, Mullinax TR, Dulin DR, Harrison JH: Regulation of mitochondrial malate dehydrogenase: Kinetic modulation independent of subunit interaction. *Arch Biochem Biophys* 1985 ; 288 : 229.
- Nagasue N, Inokuchi K, Iwaki A, Yukaya H, Kobayashi M: Lysosomal enzyme  $\beta$ -glucuronidase. Release from regenerating liver after partial hepatectomy. *Arch Surg* 1976 ; 111 : 919.
- Okubo H, Chandler AM: Regulation of glucosamine synthesis during the first twenty-four hours following injury and partial hepatectomy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974 ; 145 : 1159.
- Passarella S, Marra E, Doonan S, Quagliariello E: Selective permeability of rat liver mitochondria to purified malate dehydrogenase isoenzyme in vitro. *Biochem J* 1980 ; 192 : 649.
- Scheffler WC: *Statistics for the biological sciences*, ed 2. USA Menlo Park, 1980, p 84.
- Sekas G, Cook RT: The evaluation of liver function after partial hepatectomy in the rat: Serum changes. *Br J Exp Pathol* 1979 ; 60 : 447.
- Sheid B: Adenosine aminohydrolase activity in the regenerating rat liver. *Arch Biochem Biophys* 1985 ; 238 : 259.
- Siegel A, Bing RJ: Plasma enzyme activity in myocardial infarction in dog and man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956 ; 91 : 604.
- Tyagi AK, Siddiqui FA, Venkitasubramanian TA: Studies on the purification and characterization of malate dehydrogenase from mycobacterium phlei. *Biochim Biophys Acta* 1977 ; 485 : 255.
- Wacker WEC, Ulmer DD, Vallee BL: Metalloenzyme and myocardial infarction. II. Malic and lactic dehydrogenase activities and zinc concentration in serum. *N Engl J Med* 1956 ; 255 : 449.

West M, Gelb D, Pilz CG, Zimmerman HJ:  
Serum enzyme in disease VII. Significance  
of abnormal serum enzyme levels in cardiac  
failure. *Am J Med Sci* 1961 ; 241 : 350.  
Wilkinson JH: *The principles and practice of*

*diagnostic enzymology*. London, Edward  
Arnold, 1976, p 54.

Wröblewski F, La Due JS: Lactic dehydrogenase  
activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med*  
1955 ; 90 : 210.