

TLR, κB - ζ , ATF3가 출연하는 연구라는 무대의 연출자가 되어

최상돈

아주대학교 분자과학기술학과
E-mail: sangdunchoi@ajou.ac.kr



우리 몸의 건강을 지키는 삼중 방어선

모든 생명체는 바이러스, 세균, 원생생물, 곰팡이, 기생충과 같은 병원체(pathogen)에 항상 노출되어 있다. 이와 같은 병원체가 제1차 방어선인 피부나 상피조직을 뚫고 침투할 때 우리 몸은 일련의 화학적, 물리적 그리고 세포학적 반응을 통하여 침투한 병원체를 공격한다. 이러한 공격의 전초에 염증반응(inflammation)이 있으며 침입한 병원체의 활동을 억제하거나 아예 죽이는 화학적 내부 환경을 조성하게 되는데, 염증반응 내부 환경 조성을 위한 제2차 방어선으로 선천/내재면역(innate immunity)이 있고 제3차 방어선으로 적응/획득/후천면역(adaptive/acquired immunity)이 있다. 선천면역은 세균이나 바이러스를 제거하여 감염을 막는 초기 반응이며 즉각적이고 비특이적인 방어반응으로 다른 요소들도 관여하나 대표적으로 Toll-like receptor(TLR)가 수용체이다. 보다 강력하고 특이적인 적응면역이 갖추어지기 전 7-10일간 선천면역이 침입한 병원체에 대해 방어반응을 수행하며, 병에 걸리느냐/걸리지 않느냐를 초기에 좌우하는 결정적인 역할을 한다. 제3 방어선인 적응면역은 B cell이나 T cell이 병원체를 개별적으로 인식하고 그들을 중화시키거나 제거하는 특이적이며 효율성이 높은 방어반응이다. 적응면역의 공격수단이 형성되기까지는 수일이 걸리는 특성이

있으며, 일단 형성시 외래물질을 기억하기 때문에 같은 병원체에 다시 감염될 경우 신속히 방어할 수 있다.

선천면역 반응의 수용체인 Toll-like receptor (TLR)

숙주세포에는 병원체에 존재하는 다양한 분자를 인식하는 특이 수용체가 있는데 이를 Toll-like receptor라 한다. 1996년 프랑스의 Jules A. Hoffmann 박사팀이 초파리의 Toll 단백질이 항진균 단백질인 drosomycin을 유도하는 수용체라는 사실을 보고하였고 (Lemaitre, 1996, Cell) 이듬해인 1997년 미국의 Charles A. Janeway, Jr. 박사팀이 초파리의 Toll 수용체와 비슷한 단백질을 사람에게서 발견하면서 Toll-like receptor라고 명명하였다 (Medzhitov, 1997, Nature). 이후 일본의 Shizuo Akira, 미국의 Bruce Beutler 박사를 비롯한 많은 면역학자들이 TLR2와 TLR4가 각각 그람 양성균과 그람 음성균의 세포벽 성분을 인식하여 선천면역을 활성화시키는 수용체임을 증명하였고 13 여종 (TLR1-13)의 TLR가 생쥐와 사람에게서 발견되면서 선천면역에 관한 연구가 급진적으로 발전하였다 (Janeway, 2002, Ann Rev Immunol; Akira, 2006, Cell). TLR 신호와 같은 선천면역계는 인간을 비롯한 거의 모든 척추동물들이 가지

고 있고 병원체의 감염으로부터 숙주를 보호하는 기본 방어 시스템이며, 또한 적응면역으로 유도하는 매우 중요한 중간 과정으로 현재까지 발견된 TLR 신호전달 회로를 간단히 정리해 보면 그림 1과 같다. TLR 활성화에 따른 선천면역 신호 전달에서 가장 중요한 역할을 하고 있는 핵심 분자로서 nuclear factor kappa B(NF- κ B, NF- κ B)가 있으며 NF- κ B는 선천면역과 후천면역을 포함하여 염증반응, 세포 스트레스, 세포부착, 세포자살 (apoptosis), 세포증식 등 다양한 생물학적 반응과 연계되어 있다.

NF- κ B의 기능은 일반적인 세포기능 및 세포생존에 매우 중요하며 비정상적인 NF- κ B 활동이 염증성 장질환

(ulcerative colitis)을 비롯하여 류머티스성 관절염과 같은 자가면역 질환(autoimmune disease)에 이르기까지 여러 질병의 원인이 되고 있다 (Mankan, 2009, J Cell Mol Med). NF- κ B는 세포질 내에서 I κ B(inhibitor of NF- κ B)와 결합하여 존재하며 I κ B가 결합한 상태에서는 NF- κ B의 NLS(nuclear localization signal)이 차단되어 핵 안으로 이동하지 못하다가 NF- κ B의 활성을 유도하는 자극들에 의해 I κ B가 분해됨으로써 핵 안으로 이동하여 전사인자로서의 기능을 수행하게 된다. NF- κ B와 I κ B는 여러 종류가 있으며 이들 각각의 조합에 의해 또는 결합위치에 따라 복잡하고도 다양한 조절기전을 보이는 것으로 알려져 있다 (그림 2). 한

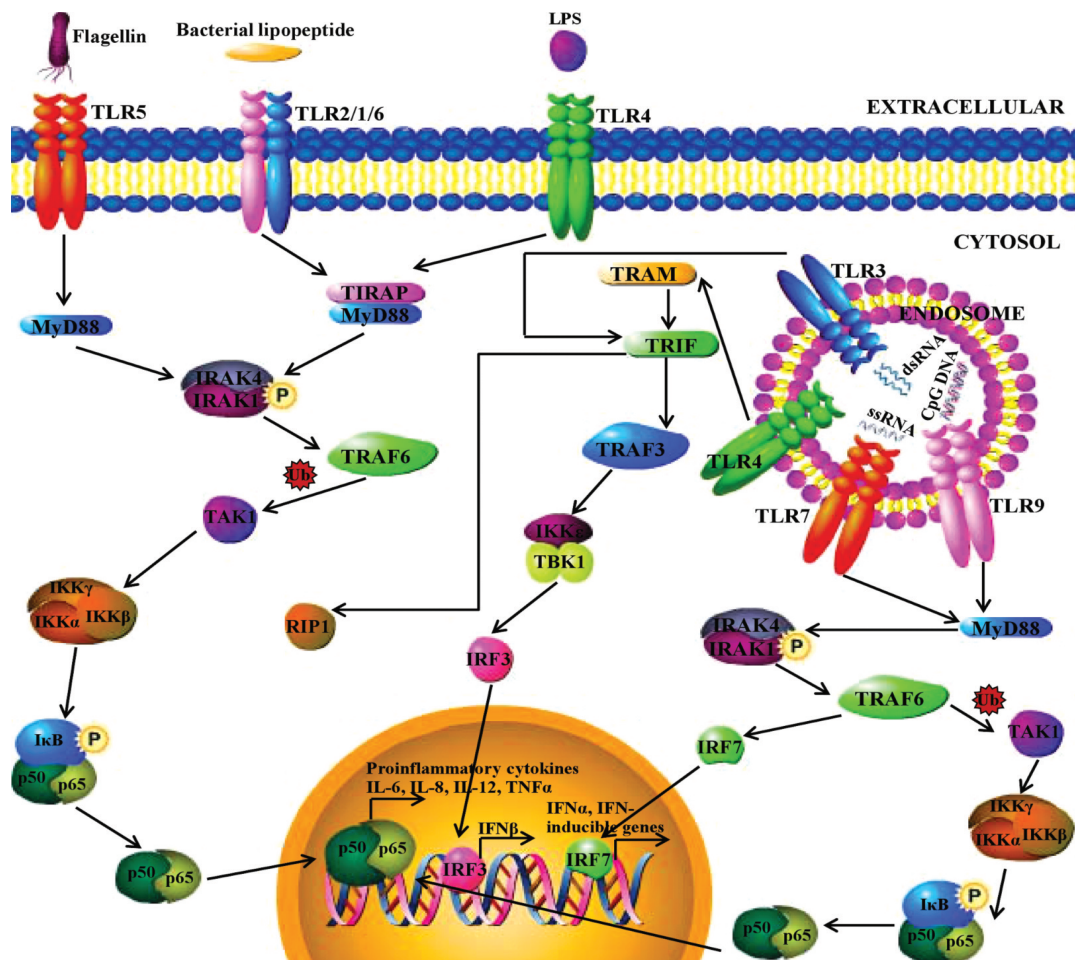


그림 1. TLR Signaling Pathway

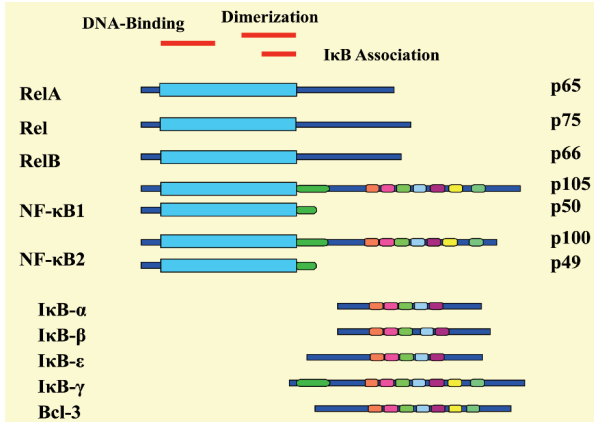


그림 2. Mammalian NF- κ B/I κ B Proteins

편 2001년 일본의 Takeshige 그룹이 6개의 ankyrin-repeat를 갖고 주로 핵 안에 존재하며 NF- κ B의 기능을 억제하는 또 다른 I κ B를 발견하였는데 이를 I κ B- ζ (IkappaB-zeta)라 명명하였고 (Yamazaki, 2001, J Biol Chem) 이후 T cell에서 I κ BNS가 발견되기도 하였다 (Fiorini, 2002, Mol Cell).

I κ B- ζ (IkappaB-zeta)의 등장

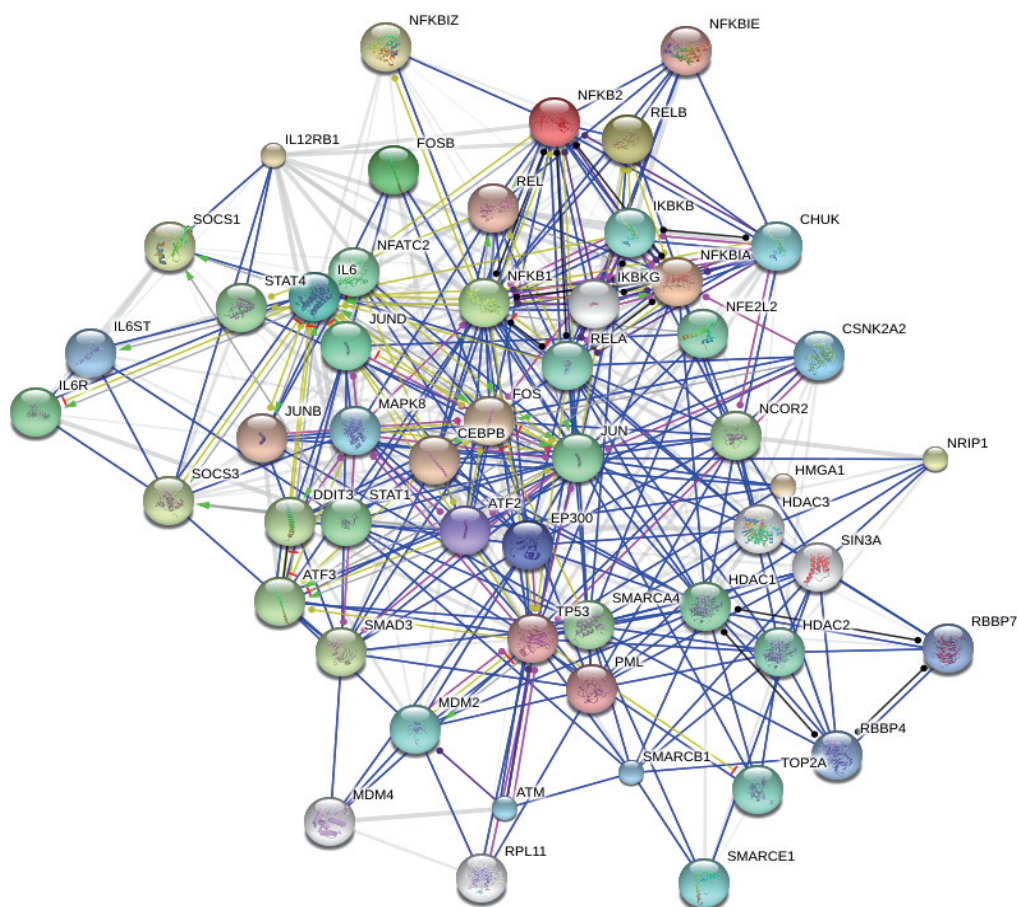
I κ B- ζ 는 관련 네트워크가 활성화되지 않은 상태에서는 거의 발현되지 않다가 lipopolysaccharide(LPS)에 의해 TLR4가 활성화되면 갑자기 등장하는 단백질이다. 본 저자는 B cell에서 33종의 다양한 리간드 반응을 연구하던 중 TLR 리간드들에 의해 MAIL(molecule possessing ankyrin repeats induced by lipopolysaccharide)이라는 단백질이 현저히 증가함을 발견하였다 (Zhu, 2004, J Immunol). MAIL과 I κ B- ζ 는 동일 분자임이 밝혀졌고 이밖에 Inap (IL-1 inducible nuclear ankyrin-repeat protein), Nfkbiz (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, zeta) 등으로 불리기도 한다 (Shiina, 2004, J Biol Chem). I κ B- ζ 는 다른 I κ B family와 마찬가지로 NF- κ B의 p65 및 p50와 결합하여 이들의 전사기능을 억제하는 것으로 알려졌다 (Muta, 2003, J Endotoxin Res). 하지만 다른 I κ B

family와 달리 I κ B- ζ 는 NF- κ B의 전사인자 역할을 억제시키는 역할 외에 경우에 따라 NF- κ B를 활성화시킬 수 있는 가능성이 제기되었다 (Motoyama, 2005, J Biol Chem). I κ B- ζ 에 의해 매개되는 유전자 전사에 NF- κ B binding site 뿐만 아니라 C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein) binding site도 관여한다고 보고되어 그 과정이 단순하지 않음을 짐작하게 한다 (Matsuo, 2007, Biochem J). 염증성 전사인자인 C/EBP β 와 chromatin remodeling factor인 Brg1(Brahma-related gene 1)의 프로모터를 인식하기 위해 I κ B- ζ 가 필수적임이 보고되기도 하였다 (Yamazaki, 2008, J Biol Chem). 보통 I κ B family는 세포 질에 존재하나 I κ B- ζ 는 핵 안에 존재하여 그 기능을 수행하는, 위치적으로도 심상치 않은 차이점을 보이며 염증성 반응을 positively 또는 negatively 제어하고 있어 미래 신약 개발을 위한 핵심적인 역할이 예상된다. 최근 본 저자의 연구팀이 NF- κ B의 배합 및 I κ B와의 결합 부위가 결정적으로 중요한 역할을 하고 있는데 NF- κ B가 p50/p65 heterodimer일 경우 I κ B- ζ 는 전사억제제를, p50/p50 homodimer일 경우 전사활성을 유도함을 발견하였다 (Manavalan, 2011, J Mol Rec). 이밖에 I κ B family의 결합 부위에 따른 다양한 기능적 변화를 또한 보고한 바 있다 (Manavalan, 2010, PLoS ONE).

I κ B- ζ 와 ATF3(activating transcription factor 3)는 어떤 관계?

Gilchrist 등은 TLR4가 활성화된 대식세포에서 전사인자인 ATF3가 interleukin (IL)-6 및 IL-12b의 음성적 조절인자(negative regulator)라는 사실을 보고하였으며 (Gilchrist, 2006, Nature), 이때 연구방법으로 실험적 데이터와 computational analysis를 병용한 시스템생물학적 접근방법을 이용하였다. ATF3는 ATF/CREB (cAMP responsive element-binding) 단백질의 일종이다. ATF binding site는 CRE(consensus: 5'-GTGACGT[A/C][A/G]-3')와 같으며 ATF1의 경우 CREB과 아미노산 서열이 75%

크은 초기에 20 배나 이미 높아져 있었고 TLR4 활성화 1-2 시간 뒤에는 wild-type과 ATF3 KO 모두 동일한 높은 발현 상태를 유지하였다 (Kim, 2010, PLoS ONE). ATF3 KO에서는 Kdo2-Lipid A(실제 ligand로 작용하는 LPS의 일부분으로 TLR4를 활성화시킴)에 의한 반응이 둔감해지고 I κ B- ζ 의 발현양이 현저히 증폭되어 있는 등 지금까지 예측되지 않았던 ATF3 신호상에서 전사억제 또는 활성화 인자로서의 I κ B- ζ 의 기능 또는 I κ B- ζ 신호상에서 전사억제 또는 활성화 인자로서의 ATF3의 기능이 제시되고 있는바, ATF3와 I κ B- ζ 를 연계시켜 염증성 반응 및 선천면역 제어시스템으로 활용할 수 있는 가능성을 열어 놓았다. I κ B- ζ 는 ATF3와 깊이 연계된 NF- κ B family (p50/p105, Rel α , Rel β)



웹진 2월 2012

Relb, p49/p100) 및 AP-1 family(Fos, Jun, Junb, Jund1)와 직접 관련이 있고 (그림 3), Brg1(그림 3에서 SMARCA4; Yamazaki, 2008, J Biol Chem) 및 Chop10(그림 3에서 DDIT3; Wolfgang, 1997, Mol Cell Biol)과도 상호작용하고 있어 지금까지 밝혀지지 않았던 ATF3/I κ B- ζ 의 직간접적 연계 가능성에 깊은 신뢰를 더 하고 있다.

ATF3

사실상 DNA promoter에서 “ATF3 consensus binding sequence”라는 것은 엄밀한 의미에서 없다. 앞서 언급된 바와 같이 ATF나 CREB은 AP1, C/EBP, Maf family와 함께 bZip super-family에 속하며 이들 단백질들은 cross-

표 1. ATF3 Interactions Viewed by InnateDB.

Group ID	Interaction	Interactor Types	Interaction Type
27610	ATF3, CREBBP, EP300, HDAC1, RELA (complex)	protein - protein	unspecified
30714	ATF3 transcriptionally downregulates the MMP1 promoter	protein - DNA	transcriptional regulation
78199	ATF3 interacts with ATF7	protein - protein	unspecified
78200	ATF3 directly interacts with C1orf103	protein - protein	direct interaction
78201	ATF3 interacts with ATF4	protein - protein	unspecified
78202	ATF2 directly interacts with ATF3	protein - protein	direct interaction
78203	ATF3 directly interacts with FGFR3	protein - protein	direct interaction
78204	ATF3 physically interacts with NFKB1	protein - protein	physical interaction
78205	ATF3 directly interacts with JUN	protein - protein	direct interaction
78206	ATF3 directly interacts with MDM2	protein - protein	direct interaction
78207	ATF3 directly interacts with DDIT3	protein - protein	direct interaction
78208	ATF3 directly interacts with IGSF21	protein - protein	direct interaction
78209	ATF3 interacts with BATF3	protein - protein	unspecified
78210	ATF3 directly interacts with POLR3D	protein - protein	direct interaction
78211	ATF3 interacts with JUNB	protein - protein	unspecified
78212	ATF3 directly interacts with JUND	protein - protein	direct interaction
78213	ATF3 interacts with CEBPG	protein - protein	unspecified
78214	ATF3 directly interacts with RELA	protein - protein	direct interaction
78215	ATF3 directly interacts with SS18L1	protein - protein	direct interaction
78216	ATF3, CREBBP, RELA (complex)	protein - protein	unspecified
78218	ATF3 interacts with JUND	protein - protein	physical association
78219	ATF3 interacts with DDIT3	protein - protein	physical association
78220	ATF3 interacts with RELA	protein - protein	physical association
78221	ATF3 interacts with NUF2	protein - protein	physical association
78222	ATF3 interacts with IGSF21	protein - protein	physical association
78223	ATF3 interacts with C1orf103	protein - protein	physical association
78224	ATF3 interacts with RIF1	protein - protein	physical association
78225	ATF3 physically associates with ASNS promoter	protein - DNA	physical association
78226	ZNF212 interacts with ATF3 in a yeast two-hybrid assay	protein - protein	physical association
78227	ATF3 interacts with ATF4	protein - protein	physical association
78229	ATF3 interacts with SMARCA4	protein - protein	physical association
78231	ATF3 interacts with ID3 in a yeast two-hybrid assay	protein - protein	physical association
78232	ATF3 interacts with FGFR3	protein - protein	physical association
78233	ATF3 interacts with JUN	protein - protein	physical association
78235	ATF3 interacts with FHL2	protein - protein	physical association
78236	ELAVL1 post-transcriptionally regulates ATF3 mRNA	protein - RNA	transcriptional regulation
78237	ATF3 forms homo-oligomers in an in vitro pull down assay	protein - protein	direct interaction
78238	ATF3 forms homo-oligomers in a yeast two-hybrid assay	protein - protein	physical association
78239	HNRNPD physically associates with ATF3 mRNA	protein - RNA	physical association
78240	ELAVL1 physically associates with ATF3 mRNA	protein - RNA	physical association
91939	ATF3 interacts with SMAD3	protein - protein	unspecified
95263	ATF3 directly interacts with TP53	protein - protein	direct interaction
95473	ATF3 interacts with TP53	protein - protein	physical association

family heterodimer를 형성하고 상당수는 서로 상대방의 consensus sequence에도 결합하기 때문이다. 실제 ATF3 binding site를 찾으려면 ATF 결합부위로 알려진 서열 (TGACGT[C/A][G/A]) (Lee, 1987, PNAS) 외에 AP1 sequence (TGACTCA) 및 이들로부터 약간 벗어난 서열에 대해서도 실험적으로 확인하여야 한다. ATF3는 다른 단백질을 통하여 promoter를 찾아갈 수도 있으므로 상기 유사 서열이 없다고 해서 조절에 관여하지 않는다고 단정지을 수도 없다. ATF의 이름은 activating transcription factor이나 그 역할은 activator이기도 하고 repressor이기도 하다. 현재까지 문헌적으로 알려져 있는 ATF3의 잠재적 target promoter는 20 여개가 넘는다 (예를 들면 AdipoR1, AdipoR2, bNIP3, Cdc25A, CCL2, CCL4, Cyclin D1,

FN-1, GLUT4, HIF-2 α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12b, IRS2, MMP1, MMP13, Noxa, p15PAF, Slug, Snail, STAT1, TNF α , TWIST1 등). ATF3와 단백질-단백질 또는 단백질-DNA(RNA) 상호 반응하는 human data가 표 1에 정리되어 있다. Macrophage, mast cell, T cell, dendritic cell 등의 면역세포에서 뿐만 아니라 섬유아세포나 상피세포를 비롯한 대부분의 세포에서 NF κ B, JNK, Erk, p38, PKC 등 다양한 pathway가 ATF3를 유도하고, 유도된 ATF3는 다양한 유전자들의 전사를 조절하여 apoptosis, cell cycle, cell motility, DNA repair, metabolism에 관여하며, database들도 상당수의 중요 전사인자들(AP1, CHOP, NF κ B, p53 등)과의 연관성을 제시하고 있어 hub 신호분자로서의 역할 규명이 매우 중요하다고 사료된다.

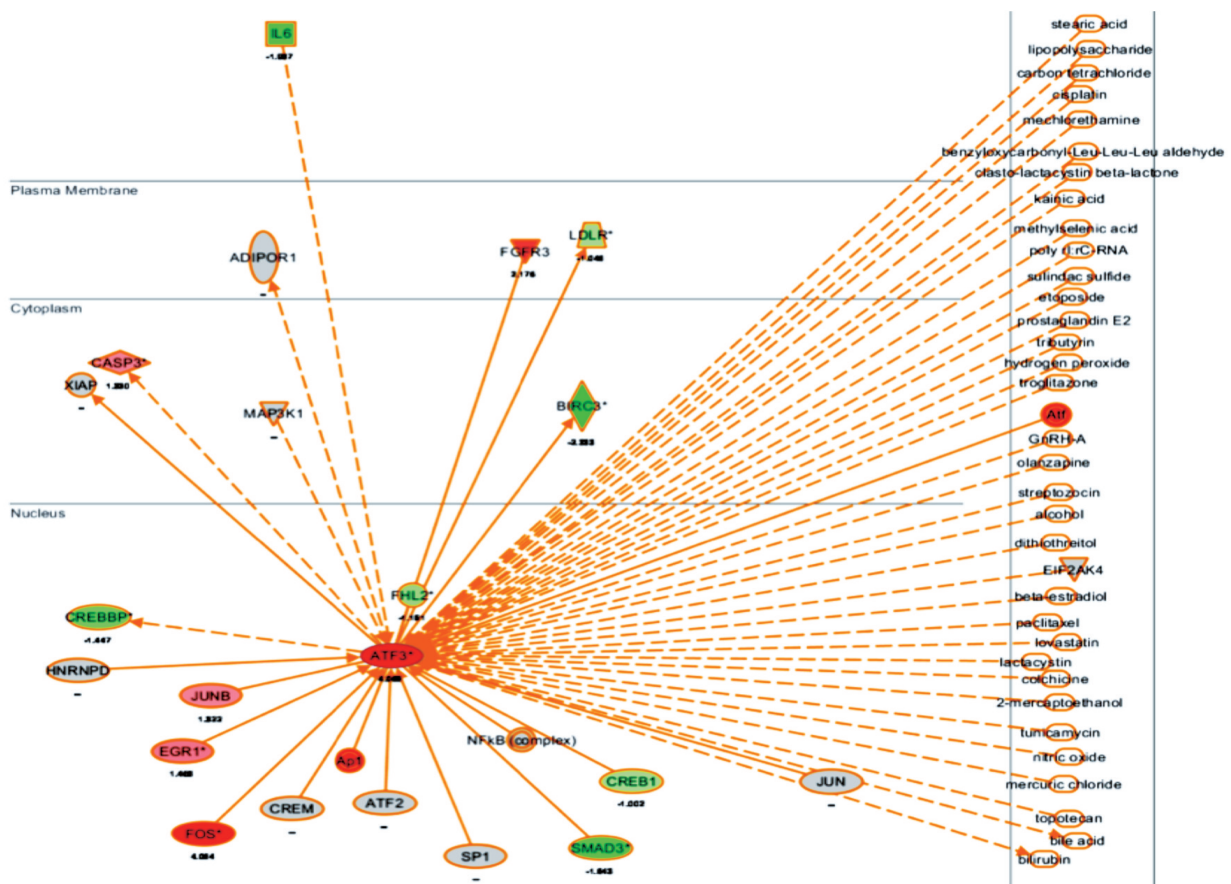


그림 4. Gene Expression Changes Induced by Cisplatin. Expression levels are shown in different colors.

질병에 있어서의 ATF3의 역할

ATF3는 핵내 전사인자이나 유방암의 경우 세포질에도 소량 존재하며 oncogene으로 작용한다는 보고가 있다 (Wang, 2008, BMC Cancer). ATF3는 apoptosis, cell cycle progression, tumor formation 등을 억제하거나 촉진한다. 그 구체적 기능은 세포주나 실험모델에 따라 달라지므로 해당 시스템의 context 또는 parts list에 의해 영향을 받고 있음을 알 수 있다. 예를 들면 ATF3의 증가는 일반 상피세포에서는 apoptosis를 일으키나 cancer cell에서는 그 반대 효과를 보인다 (Yin, 2008, Oncogene). ATF3의 증가된 발현이 유방암, 전립선암, 편평상피세포암 및 Hodgkin 림프종 등 다양한 암에서 관찰되고 있으며 (Hai, 2010, Gene Expr) 암치료제인 cisplatin은 ATF3를 통해 세포독성을 나타낸다고 보고하고 있다 (St Germain, 2010, Neoplasia). Cisplatin에 의해 human kidney cell인 HK-2에서 유도된 유전자 및 Ingenuity Pathway Analysis로 분석한 ATF3 중심의 네트워크가 그림 4에 나타나 있다 (본 연구실의 unpublished data). ATF3가 암, stress, 독성을 포함한 각종 질병과 인과관계가 있는지, 있다면 진단용으로 개발할 수 있는지, 그리고 예방/치료 목적으로 응용할 수 있는지 등에 대한 질문은 ATF3 신호의 중요성과 복잡성을 감안하면 매우 매력적이고도 도전적임에 틀림이 없다.

결론적으로 이 글에서 등장하고 있는 주연급 세 분자만을 가지고 정리해보면, 섬유아세포라는 무대에서 TLR가 활성화되면 $\text{I}\kappa\text{B}-\zeta$ 가 즉시 등장한다. 그는 신호를 억제하는 듯 보인다. 뒤늦게 등장하는 ATF3도 TLR 신호를 억제한다. 하지만 ATF3를 출연자 리스트에서 빼내 그녀가 빈 무대에서는 $\text{I}\kappa\text{B}-\zeta$ 가 지나치게 목소리를 높여 자극에 둔감하게 하고 병에 내성을 갖게 한다. 우리 몸의 건강을 지키기 위해서 누구를 언제 출연시켜야 하는지, 누구를 리스트에서 빼야 하는지, 행여 더 중요한 역할을 했던 조연은 없었는지, 우리는 연출자가 되어 연구라는 것을 한다.

【참고문헌】

1. Akira, S., Uematsu, S., and Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124, 783-801.
2. Fiorini, E., Schmitz, I., Marissen, W.E., Osborn, S.L., Touma, M., Sasada, T., Reche, P.A., Tibaldi, E.V., Hussey, R.E., Kruisbeek, A.M., et al. (2002). Peptide-induced negative selection of thymocytes activates transcription of an NF-kappa B inhibitor. *Mol Cell* 9, 637-648.
3. Gilchrist, M., Thorsson, V., Li, B., Rust, A.G., Korb, M., Roach, J.C., Kennedy, K., Hai, T., Bolouri, H., and Aderem, A. (2006). Systems biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Toll-like receptor 4. *Nature* 441, 173-178.
4. Hai, T., Wolford, C.C., and Chang, Y.S. (2010). ATF3, a hub of the cellular adaptive-response network, in the pathogenesis of diseases: is modulation of inflammation a unifying component? *Gene Expr* 15, 1-11.
5. Janeway, C.A., Jr., and Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20, 197-216.
6. Kim, E.Y., Shin, H.Y., Kim, J.Y., Kim, D.G., Choi, Y.M., Kwon, H.K., Rhee, D.K., Kim, Y.S., and Choi, S. (2010). ATF3 plays a key role in Kdo2-lipid A-induced TLR4-dependent gene expression via NF-kappaB activation. *PLoS One* 5, e14181.
7. Lee, K.A., Hai, T.Y., SivaRaman, L., Thimmappaya, B., Hurst, H.C., Jones, N.C., and Green, M.R. (1987). A cellular protein, activating transcription factor, activates transcription of multiple E1A-inducible adenovirus early promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 8355-8359.
8. Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J.M., and Hoffmann, J.A. (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 86, 973-983.
9. Manavalan, B., Basith, S., Choi, Y.-M., Lee, G., and Choi, S. (2010). Structure-Function Relationship of Cytoplasmic and Nuclear $\text{I}\kappa\text{B}$ Proteins: An In Silico Analysis. *PLoS One* 5, e15782.
10. Manavalan, B., Govindaraj, R., Lee, G., and Choi, S. (2011). Molecular modeling-based evaluation of

- dual function of IkappaBzeta ankyrin repeat domain in toll-like receptor signaling. *J Mol Recognit* 24, 597–607.
11. Mankan, A.K., Lawless, M.W., Gray, S.G., Kelleher, D., and McManus, R. (2009). NF-kappaB regulation: the nuclear response. *J Cell Mol Med* 13, 631–643.
 12. Matsuo, S., Yamazaki, S., Takeshige, K., and Muta, T. (2007). Crucial roles of binding sites for NF-kappaB and C/EBPs in IkappaB-zeta-mediated transcriptional activation. *Biochem J* 405, 605–615.
 13. Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., and Janeway, C.A., Jr. (1997). A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388, 394–397.
 14. Motoyama, M., Yamazaki, S., Eto-Kimura, A., Takeshige, K., and Muta, T. (2005). Positive and negative regulation of nuclear factor-kappaB-mediated transcription by IkappaB-zeta, an inducible nuclear protein. *J Biol Chem* 280, 7444–7451.
 15. Muta, T., Yamazaki, S., Eto, A., Motoyama, M., and Takeshige, K. (2003). IkappaB-zeta, a new anti-inflammatory nuclear protein induced by lipopolysaccharide, is a negative regulator for nuclear factor-kappaB. *J Endotoxin Res* 9, 187–191.
 16. Shiina, T., Konno, A., Oonuma, T., Kitamura, H., Imaoka, K., Takeda, N., Todokoro, K., and Morimatsu, M. (2004). Targeted disruption of MAIL, a nuclear IkappaB protein, leads to severe atopic dermatitis-like disease. *J Biol Chem* 279, 55493–55498.
 17. St Germain, C., Niknejad, N., Ma, L., Garbuio, K., Hai, T., and Dimitroulakos, J. (2010). Cisplatin induces cytotoxicity through the mitogen-activated protein kinase pathways and activating transcription factor 3. *Neoplasia* 12, 527–538.
 18. Wang, A., Arantes, S., Yan, L., Kiguchi, K., McArthur, M.J., Sahin, A., Thames, H.D., Aldaz, C.M., and Macleod, M.C. (2008). The transcription factor ATF3 acts as an oncogene in mouse mammary tumorigenesis. *BMC Cancer* 8, 268.
 19. Wolfgang, C.D., Chen, B.P., Martindale, J.L., Holbrook, N.J., and Hai, T. (1997). gadd153/Chop10, a potential target gene of the transcriptional repressor ATF3. *Mol Cell Biol* 17, 6700–6707.
 20. Yamazaki, S., Matsuo, S., Muta, T., Yamamoto, M., Akira, S., and Takeshige, K. (2008). Gene-specific requirement of a nuclear protein, IkappaB-zeta, for promoter association of inflammatory transcription regulators. *J Biol Chem* 283, 32404–32411.
 21. Yamazaki, S., Muta, T., and Takeshige, K. (2001). A novel IkappaB protein, IkappaB-zeta, induced by proinflammatory stimuli, negatively regulates nuclear factor-kappaB in the nuclei. *J Biol Chem* 276, 27657–27662.
 22. Yin, X., Dewille, J.W., and Hai, T. (2008). A potential dichotomous role of ATF3, an adaptive-response gene, in cancer development. *Oncogene* 27, 2118–2127.
 23. Zhu, X., Hart, R., Chang, M.S., Kim, J.W., Lee, S.Y., Cao, Y.A., Mock, D., Ke, E., Saunders, B., Alexander, A., et al. (2004). Analysis of the major patterns of B cell gene expression changes in response to short-term stimulation with 33 single ligands. *J Immunol* 173, 7141–7149.

저 | 자 | 약 | 력

최상돈 연구책임자

2011–Present	Professor, Department of Molecular Science and Technology, Ajou University
2006–2010	Associate Professor, Department of Molecular Science and Technology, Ajou University
2000–2006	Transcription Analysis Lab Director / Member of Professional Staff, California Institute of Technology, USA
2000–2006	Lead Scientist, Alliance for Cellular Signaling, USA
1997–1999	Postdoctoral Fellow, California Institute of Technology, USA
1993–1997	Department of Genetics, Texas A&M University (PhD), USA
1988–1990	Department of Biochemistry, Yonsei University (MS)
1977–1981	Department of Biology, Chungnam National University (BS)